

M
TESIS
2364

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE
MADRID
BIBLIOTECA
MEDICINA

**ESTUDIO NO INVASIVO DE LA
DISFUNCIÓN ENDOTELIAL
EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL
DE BATA BLANCA**

TESIS DOCTORAL

JUAN JOSÉ RÍOS BLANCO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA MADRID
REGISTRO GENERAL

Entrada 01 N°. 200200004217
06/05/02 10:09:11

Madrid, 2002

R.F.M. 22315

Directores de Tesis

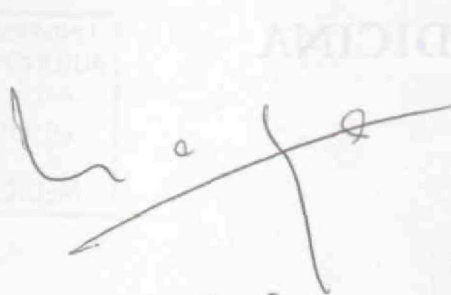
Prof. Juan José Vázquez Rodríguez

Dr. Jorge Francisco Gómez Cerezo

Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral
con la censura de

Madrid, 9 11 de julio 2002

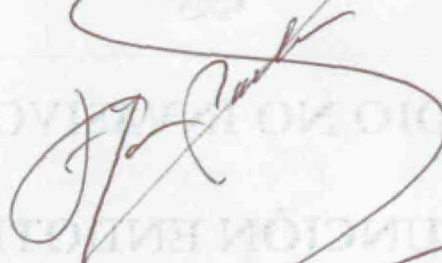
Salvatore Carr Vaucl











DE BATA BLANCA

TESIS DOCTORAL

JEAN JOSE RIOS BLANCO

Madrid, 2002

Director de Tesis

Prof. Juan José Vázquez Rodríguez

Dr. Jorge Francisco Gómez Carro



El Profesor. D. Juan José Vázquez Rodríguez,
Catedrático de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid,
Jefe del Servicio de Medicina Interna
del Hospital Universitario "La Paz"

y

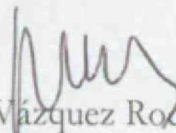
el Dr D. Jorge Francisco Gómez Cerezo,
Profesor Asociado de la Universidad Autónoma de Madrid,
Adjunto del Servicio de Medicina Interna
del Hospital Universitario "La Paz",

certifican:

que el trabajo titulado "*Estudio no invasivo de la disfunción endotelial en la hipertensión arterial de bata blanca*" ha sido realizado por D. Juan José Ríos Blanco bajo nuestra dirección y reúne el interés y las condiciones exigibles para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Para que conste y surta los efectos oportunos se firma el presente escrito
en Madrid, a 23 de abril de 2002

Fdo:


Juan José Vázquez Rodríguez

Jorge F. Gómez Cerezo



Este trabajo ha sido íntegramente subvencionado mediante una beca del Fondo de Investigación Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Consumo como proyecto de investigación número 98/0187.

*A mi mujer y mi hija,
por los momentos de ausencia
que este trabajo ha producido,
su comprensión y ayuda
son estímulos para cada día*

*A mi madre,
por su dedicación de
tantos años*

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Juan José Vázquez Rodríguez, Catedrático de Medicina, Jefe del Servicio de Medicina Interna y director de esta tesis. Su magisterio desde mis tiempos de estudiante en la Facultad, su apasionado entusiasmo por el conocimiento de la Medicina junto con su constante apoyo, estímulo y orientación a lo largo de estos años constituyen para mí un ejemplo a seguir.

Al Dr. Jorge Francisco Gómez Cerezo, director de esta tesis. Sus orientaciones, su experiencia investigadora, su continuo apoyo en los momentos difíciles, su capacidad de trabajo y entusiasmo por el proyecto han sido los pilares de esta tesis. Su ejemplo y, sobre todo, su amistad, de la que me precio, merecerían por sí solos el esfuerzo realizado con este trabajo.

Al Dr. Francisco Javier Barbado Hernández, Jefe de Sección de Medicina Interna. Su visión humanista de la Medicina y de la investigación, su pasión por la enseñanza, así como su preocupación por la estética y

forma del contenido científico han sido para mí un ejemplo constante y de gran ayuda en la redacción de esta tesis.

A las Dras. Pilar Moreno y Pilar García-Raya, radiólogas. Sin su dedicación y sin su metódico trabajo esta tesis no habría podido realizarse. Con su profesionalidad y su ayuda técnica han demostrado la importancia del trabajo en equipo.

A la Dra. Inés Suárez, compañera de residencia y amiga. Por todos los momentos que hemos compartido, los buenos y los difíciles, nosotros lo sabemos. Por su trabajo desinteresado, sin su ayuda esta tesis se hubiera demorado mucho más tiempo

A Noelia Sastre, estadística. Su paciencia y su disponibilidad a la hora de realizar el análisis estadístico de los datos han sido ilimitadas.

A la Dra. Raquel Pacheco, residente de Medicina Interna, por su ayuda desinteresada en el estudio de los pacientes.

Por último, a todos los voluntarios y pacientes hipertensos que de forma desinteresada participaron en el estudio. Son estos últimos los verdaderos protagonistas de la investigación científica.

"La verdad, la que más firme parece, no es sino un boceto de otra verdad más acabada, pero que nunca está terminada del todo; y sólo así se puede interpretar y juzgar."

Gregorio Marañón

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

1.	INTRODUCCIÓN	19
1.1.	Hipertensión arterial.....	19
1.1.1.	Magnitud y epidemiología.....	19
1.1.2.	Definición y clasificación de la HTA.....	20
1.1.3.	Fisiopatogenia de la HTA.....	24
1.1.4.	Diagnóstico de la hipertensión arterial. Medida de la PA	28
1.1.4.1.	Importancia de la correcta medida de la presión arterial.....	28
1.1.4.2.	Metodología de la medida de la presión arterial.....	29
1.1.4.3.	Condicionantes de la medida de la presión arterial	30
1.1.5.	Automedida de la presión arterial	34
1.1.6.	Monitorización ambulatoria de la presión arterial.....	36
1.1.6.1.	Variabilidad circadiana de la presión arterial.....	37
1.1.6.2.	Indicaciones de monitorización ambulatoria de la PA..	38
1.1.6.3.	Sistemas de monitorización ambulatoria.....	42
1.1.6.4.	Parámetros a evaluar en la MAPA.....	44
1.1.6.4.1.	Parámetros de la medida de los niveles de PA.....	44
1.1.6.4.2.	Parámetros de medida de los valores extremos	46

1.1.6.4.3.	Parámetros de medida de variabilidad de la PA.....	46
1.2.	Hipertensión arterial de bata blanca.....	48
1.2.1.	Concepto	48
1.2.2.	Definición y prevalencia.....	50
1.2.3.	La HTABB como factor de riesgo cardiovascular.....	53
1.2.4.	Evolución y pronóstico del paciente con HTABB	55
1.2.5.	Tratamiento farmacológico en la HTABB	57
1.3.	El endotelio y la disfunción endotelial	58
1.3.1.	Estructura del endotelio	58
1.3.2.	Funciones del endotelio	60
1.3.2.1.	Función vasomotora.....	61
1.3.2.2.	Función hemostática	64
1.3.2.3.	Función inmunológica	65
1.3.3.	Disfunción endotelial.....	66
1.3.3.1.	Disfunción endotelial e hipertensión arterial	67
1.3.3.2.	Determinación de la disfunción endotelial	68
1.3.3.2.1.	Sustancias segregadas por el endotelio	68
1.3.3.2.2.	Determinación de la función vasomotora.....	70
2.	HIPÓTESIS	73
2.1.	Hipótesis del estudio.....	73
2.1.1.	Fundamentos	73

2.2.	Hipótesis de trabajo	75
3.	OBJETIVO DEL ESTUDIO	77
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	79
4.1.	Diseño y ámbito del estudio	79
4.2.	Pacientes.....	79
4.2.1.	Sujetos de estudio	79
4.2.2.	Criterios de inclusión	80
4.2.3.	Criterios de exclusión.....	81
4.3.	Metodología.....	82
4.3.1.	Protocolo del estudio	82
4.3.2.	Confirmación del diagnóstico de HTA ligera o moderada	82
4.3.3.	Estratificación de los pacientes con HTA ligera o moderada mediante la realización de MAPA	84
4.3.4.	Cálculo del índice de masa corporal. Determinaciones analíticas en sangre y orina	87
4.3.5.	Realización de la ecografía vascular con estímulo para la dilatación mediada por flujo.....	91
4.3.5.1.	Condiciones de la prueba.	91
4.3.5.2.	Obtención de mediciones en arteria braquial.	92
4.3.5.3.	Provocación de la dilatación mediada por flujo	96
4.3.5.4.	Análisis de las mediciones.....	96

4.3.5.5.	Variables calculadas	100
4.4.	Análisis estadístico	102
4.5.	Consideraciones éticas y financiación.....	104
5.	RESULTADOS	106
5.1.	Pacientes seleccionados	106
5.2.	Determinaciones clínicas	108
5.3.	Determinaciones analíticas	110
5.4.	Determinación del riesgo coronario global.....	112
5.5.	Determinaciones de PA obtenidas en la MAPA	114
5.6.	Mediciones obtenidas en el estudio ecográfico arterial.....	118
5.6.1.	Diámetro arterial	118
5.6.2.	Velocidad	122
5.6.3.	Área	124
5.6.4.	Flujo arterial	126
5.7.	Relación entre distintas variables	128
6.	DISCUSIÓN	131
6.1.	Pacientes diagnosticados de HTA ligera o moderada	132
6.2.	Características clínico-biológicas de la población.....	134
6.2.1.	Determinaciones clínicas.....	134
6.2.1.1.	Edad.....	134
6.2.1.2.	Presión arterial clínica	134

6.2.1.3.	Sexo.....	135
6.2.1.4.	Índice de masa corporal.....	135
6.2.2.	Determinaciones analíticas	137
6.2.2.1.	Colesterol.....	137
6.2.2.2.	Glucemia.....	137
6.2.2.3.	Creatinina y microalbuminuria.....	138
6.2.2.4.	Riesgo coronario global.....	139
6.3.	Determinaciones de PA obtenidas en la MAPA	141
6.3.1.	Prevalencia de la HTABB.....	141
6.3.2.	Variación circadiana de la PA.....	142
6.3.3.	Registros de PA obtenidos mediante la MAPA.....	143
6.4.	Mediciones obtenidas en el estudio ecográfico arterial.....	146
6.4.1.	Dilatación mediada por flujo y respuesta hiperémica.....	148
6.4.2.	Valores de flujo, velocidad y área	150
6.5.	Consecuencias y aplicación de los resultados obtenidos	152
7.	CONCLUSIONES.....	155
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	157
9.	ANEXO 1: ABREVIATURAS	184
10.	ANEXO 2: INFORMACIÓN PARTICIPANTES.....	186
11.	ANEXO 3. FIRMA CONSENTIMIENTO	187

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la presión arterial en adultos (JNC VI, 1997)	22
Tabla 2. Clasificación de la HTA según la OMS/SIH.....	23
Tabla 3. Indicaciones para la utilización de la MAPA.....	39
Tabla 4. Parámetros de evaluación en la MAPA.....	45
Tabla 5. Niveles establecidos por diferentes autores para definir la HTA ambulatoria.....	51
Tabla 6. Reguladores endoteliales del tono vasomotor	61
Tabla 7. Marcadores plasmáticos de la función endotelial (I).....	69
Tabla 8. Marcadores plasmáticos de la función endotelial (II).	69
Tabla 9. Características clínicas de los tres grupos.....	108
Tabla 10. Características analíticas de los tres grupos	110
Tabla 11. Valores de PA media diurna y nocturna en cada grupo	115
Tabla 12. Valores de PA máximos y mínimos obtenidos por MAPA.....	116
Tabla 13. Determinaciones de PA sistólica y diastólica superiores a 140 y 90 mmHg en los tres grupos	117
Tabla 14. Determinaciones de diámetros en arteria braquial	118
Tabla 15. Incrementos de diámetro postestímulo	119
Tabla 16. Determinaciones de velocidades en arteria braquial	122

Tabla 17. Incrementos de velocidad postestímulo	123
Tabla 18. Determinaciones del área axial en arteria braquial.....	124
Tabla 19. Incrementos del área postestímulo	125
Tabla 20. Determinaciones de flujo en la arteria braquial.....	126
Tabla 21. Incrementos de flujo postestímulo	127

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Factores fisiopatológicos de la HTA	27
Figura 3. Exploración correcta de la PA	32
Figura 4. MAPA durante 24 horas en un individuo sano	43
Figura 5. Estructura de la pared vascular	59
Figura 6. Síntesis y acción del óxido nítrico	63
Figura 7. Tabla de riesgo coronario.....	89
Figura 8. Valores de riesgo coronario.....	90
Figura 9. Determinación del diámetro arterial basal	93
Figura 10. Determinación del área arterial basal.....	94
Figura 11. Determinaciones basales de velocidad y flujo arterial	95
Figura 12. Diámetro arterial a los 15 segundos post-estímulo.....	97
Figura 13. Diámetro arterial a los 60 segundos post-estímulo.....	98
Figura 14. Área arterial a los 15 segundos post-estímulo.....	98
Figura 15. Área arterial a los 60 segundos post-estímulo.....	99
Figura 16. Velocidad y flujo a los 15 segundos post-estímulo.....	99
Figura 17. Velocidad y flujo a los 60 segundos post-estímulo.....	100
Figura 18. Distribución de pacientes incluidos en el estudio	107
Figura 19. Distribución de riesgo coronario.....	112

Figura 20. Incremento de diámetro a los 60 segundos postestímulo120

Figura 21. Porcentaje de pacientes con respuesta vasodilatadora muy
reducida121

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Hipertensión arterial

1.1.1. Magnitud y epidemiología

El aumento de la presión arterial (PA) o hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad con elevada prevalencia en el ser humano y constituye en los países desarrollados un importante problema médico, social y económico. En los años 80, el estudio MONICA (Monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease) estableció que la prevalencia de la HTA en la población europea oscilaba entre el 8,4 % y el 45,3 % en hombres y entre el 12,6 % y el 40,5 % en mujeres¹. En general se estima que constituye un problema de salud pública que afecta al 25 % de la población adulta en los países industrializados². En España la HTA afecta aproximadamente entre al 20 y al 40 % de la población adulta³. A pesar de la alta prevalencia de esta enfermedad, se estima que únicamente el 67 % de los sujetos hipertensos sabe que lo son, y sólo un 49 % de ellos recibe tratamiento⁴.

La HTA representa uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Desde el estudio Framingham se puso de manifiesto que la HTA está en relación con el desarrollo de insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular⁵, así como con el desarrollo de lesión renal⁶. La relación entre la elevación de la PA y el riesgo cardiovascular es sólida, continua, gradual, constante, independiente, predictiva y etiológicamente significativa para aquellos pacientes con o sin presencia de cardiopatía coronaria^{7,8}.

En España la tasa de mortalidad por HTA está descendiendo desde el año 1988 a un ritmo medio anual del 1,3 % en varones y del 1,6 % en mujeres. Este descenso fundamentalmente es debido a que la mortalidad cerebrovascular ha descendido aproximadamente un 3 %. Sin embargo, en el mismo período la mortalidad por enfermedad coronaria ha disminuido un 1,5 % anual⁹.

1.1.2. Definición y clasificación de la HTA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la HTA en el año 1978 como una elevación crónica de la presión sanguínea sistólica, diastólica o de ambas, en las arterias. En ese momento se definió la HTA

como cifras de PA sistólica (PAS) iguales o superiores a 160 mmHg o cifras de PA diastólica (PAD) iguales o superiores a 95 mmHg¹⁰.

La PA es una variable biológica cuantitativa continua y su distribución es de tipo normal. Por ello establecer unos límites entre la normalidad y la HTA es arbitrario. Su definición se establece en función de criterios epidemiológicos y de los diferentes estudios que analizan la morbilidad y mortalidad asociados a los distintos niveles de PA, así como de la posibilidad de reducir el riesgo de discapacidad y muerte al disminuir las cifras de PA.

Actualmente, el Sexto Informe del Comité Nacional Conjunto para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC VI), publicado en 1997¹¹ define la hipertensión como una PAS de 140 mmHg o superior, una PAD de 90 mmHg o superior o como la necesidad de tomar tratamiento antihipertensivo.

Las clasificaciones de la HTA han ido variando con el paso de los años. El JNC VI propuso una nueva clasificación de la PA para adultos que no reciben tratamiento antihipertensivo y sin enfermedad aguda. La clasificación se fundamenta en la valoración del riesgo cardiovascular global del paciente y se basa en el promedio de dos o más lecturas tomadas en dos o más visitas consecutivas (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la presión arterial en adultos (JNC VI, 1997)¹¹

Categoría	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	< 130	y	< 85
Límite superior de la normalidad	130-139	ó	85-89
Hipertensión			
Estadio 1	140-159	ó	90-99
Estadio 2	160-179	ó	100-109
Estadio 3	≥ 180	ó	≥ 110

Cuando las presiones sistólica y diastólica descienden en las diferentes categorías, debe seleccionarse la categoría superior para clasificar el estado de HTA del individuo. La hipertensión sistólica aislada se define como la PAS de 140 mmHg o superior y la PAD menor de 90 mmHg.

En el año 1999 la OMS y la Sociedad Internacional de HTA (SIH) establecieron una nueva clasificación basada en un mejor conocimiento del riesgo cardiovascular del sujeto hipertenso y en los resultados de varios

estudios de intervención terapéutica. A diferencia de la clasificación del JNC VI, considera subgrupos de HTA límite, y mantiene el concepto clásico de HTA ligera, moderada y severa¹². En esta clasificación al igual que en el JNC VI, se establece el término de HTA sistólica aislada como factor determinante de riesgo cardiovascular.

Tabla 2. Clasificación de la HTA según la OMS/SIH¹²

Categoría	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	< 130	y	< 85
Normal-alta	130-139	ó	85-89
HTA grado 1 (ligera)	140-159	ó	90-99
Subgrupo HTA límite	140-149	ó	90-94
HTA grado 2 (moderada)	160-179	ó	100-109
HTA grado 3 (grave)	≥ 180	ó	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	y	< 90
Subgrupo límite	140-149	y	< 90

Cuando las PAS y PAD corresponden a distintas categorías debe aplicarse la categoría superior.

1.1.3. Fisiopatogenia de la HTA

El 95 % de los casos de HTA son de etiología desconocida y constituyen la HTA esencial. Muchos aspectos de su patogenia son aún oscuros aunque se sabe que es una enfermedad multifactorial y en ella intervienen factores genéticos y ambientales¹³.

Factores clásicamente implicados en la patogenia son la obesidad, la ingesta elevada de sodio en la dieta, la resistencia insulínica y la hiperreactividad del sistema nervioso simpático. En los últimos años se han descubierto una serie de nuevos factores como la disfunción endotelial, el bajo peso al nacer y las alteraciones neurovasculares, así como nuevos factores genéticos¹⁴.

Se ha documentado una predisposición genética¹⁵, con una incidencia de HTA multiplicada por dos en aquellos pacientes con familiares próximos hipertensos. En la última década diversos estudios de experimentación en humanos y en animales apuntan a que la variación de la PA es debida al efecto combinado de numerosos genes¹⁶. La mayoría de los factores genéticos acaban condicionando un defectuoso manejo renal del sodio que provoca la retención de agua y sal.

La PA media (PAM) depende del producto del flujo sanguíneo, y por tanto del gasto cardíaco (GC), multiplicado por las resistencias vasculares periféricas (RP).

$$\text{PAM} = \text{GC} \times \text{RP}$$

- Gasto cardíaco:

Depende del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca. Está influido por la precarga, la contractilidad y la frecuencia cardíaca que lo aumentan, y la postcarga que lo disminuye.

- Resistencias vasculares periféricas:

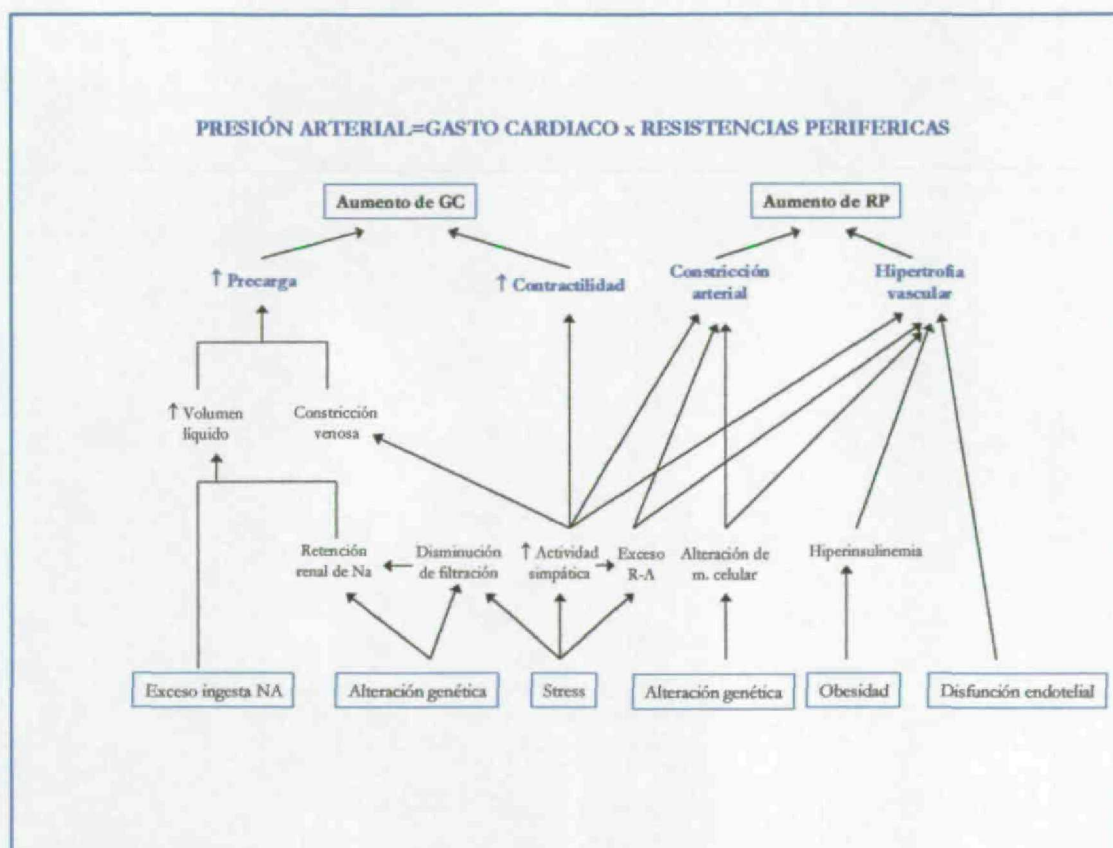
Son inversamente proporcionales al radio de vaso. Las arteriolas son las principales determinantes de la resistencia vascular periférica. El diámetro de la luz de las arteriolas va a depender a su vez de:

- 1) Los cambios estructurales en la pared con aparición de hiperplasia de la capa muscular y aumento de la matriz extracelular, lo que contribuye a perpetuar la vasoconstricción y la HTA.
- 2) El sistema nervioso simpático que actúa como vasoconstrictor, aumenta la frecuencia cardíaca y provoca la liberación de renina¹⁷.

- 3) Agentes humorales como la renina que inicia la cascada para la formación de angiotensina II y que es también vasoconstrictora¹⁸.
- 4) Agentes locales como la adenosina, prostaglandinas y cininas que actúan como vasodilatadores¹⁹.

En la figura 1 se recogen los diversos factores que intervienen en el desarrollo de la HTA.

Actualmente parece demostrado que el aumento de la resistencia vascular periférica es el trastorno más precoz en el desarrollo de la HTA debido al aumento de la actividad simpática²⁰. Simultáneamente existiría un ligero incremento del GC por disminución de la capacitancia venosa debido a venoconstricción. En la HTA establecida, el patrón hemodinámico se caracteriza por un GC normal o disminuido y resistencias periféricas altas. Estas últimas estarían condicionadas por el aumento de sustancias vasoactivas que actuarían sobre el músculo liso y producirían cambios estructurales en la pared vascular con reducción del calibre vascular²⁰.

Figura 1. Factores fisiopatológicos de la HTA

GC: gasto cardíaco. RP: resistencias vasculares periféricas. R-A: renina-angiotensina.

1.1.4. Diagnóstico de la hipertensión arterial. Medida de la PA

1.1.4.1. Importancia de la correcta medida de la presión arterial

Aunque la determinación de la PA constituye actualmente una exploración rutinaria en la práctica clínica habitual, el hecho de que las cifras de PA definan la HTA con independencia de otros criterios clínicos, biológicos o anatómo-clínicos concede una extraordinaria importancia a la determinación en sí misma. La sobrestimación de las cifras de PA conlleva el diagnóstico erróneo en pacientes sanos y la aplicación de medidas terapéuticas no exentas de riesgos. La determinación de la PA por tanto, ha de realizarse con una metodología rigurosa y con aparatos de medida que garanticen la fiabilidad de los resultados y su reproducibilidad individual e interindividual¹¹.

Dado que la PA es una variable cuantitativa dinámica dependiente del gasto cardíaco y de las resistencias vasculares periféricas, está sometida a importantes variaciones. La PA está supeditada a oscilaciones en función de la actividad física, la posición en el espacio, el momento del día, el estrés mental y las condiciones ambientales. Por todo ello, todos los

profesionales implicados en el cuidado de la salud deben conocer los requisitos para una correcta medida de la PA^{12,21,22}.

1.1.4.2. Metodología de la medida de la presión arterial

La determinación **directa** de la PA mediante la introducción de un catéter a través de una arteria periférica fue la primera técnica que se desarrolló. Sin embargo es cruenta y, aunque ofrece mediciones más perfectas, solamente es utilizable en el ámbito hospitalario o en investigación.

Por tanto, la medida **indirecta** de la PA es la única realizable en la práctica clínica habitual. Su metodología fue descrita por Korotkoff²³ en 1905 y desde entonces apenas se ha modificado. Actualmente disponemos de los siguientes métodos indirectos de medición:

- 1) Método auscultatorio: Se basa en la técnica tradicional descrita por Korotkoff. Se fundamenta en la interrupción del flujo arterial mediante la aplicación de una presión a través de la piel y el tejido celular subcutáneo sobre la parte externa de la arteria braquial. Cuando la presión aplicada es mayor que la del interior del vaso, éste se colapsa y el flujo se detiene por lo que no se escucha ningún ruido. Al disminuir la presión externa se reanuda un flujo turbulento que da lugar a la

aparición de ruidos que permiten el cálculo indirecto de la PAS y la PAD.

- 2) Método oscilométrico: Se basa en el análisis morfológico y dinámico de las oscilaciones de la pared arterial durante un ciclo cardíaco. Es el utilizado habitualmente en los aparatos de monitorización ambulatoria.
- 3) Método ultrasónico: Utiliza el análisis del flujo sanguíneo periférico por medio del doppler continuo. Fundamentalmente se utiliza en Pediatría y en algunas patologías vasculares del adulto.
- 4) Método pletismográfico: Se basa en los cambios de volumen que se producen en el brazo con la llegada de la onda sanguínea.
- 5) Método velocimétrico: Dado que la velocidad de la onda de presión está directamente relacionada con la PA, este método calcula el tiempo que transcurre entre la eyección sistólica y la llegada de la onda a un punto distal.

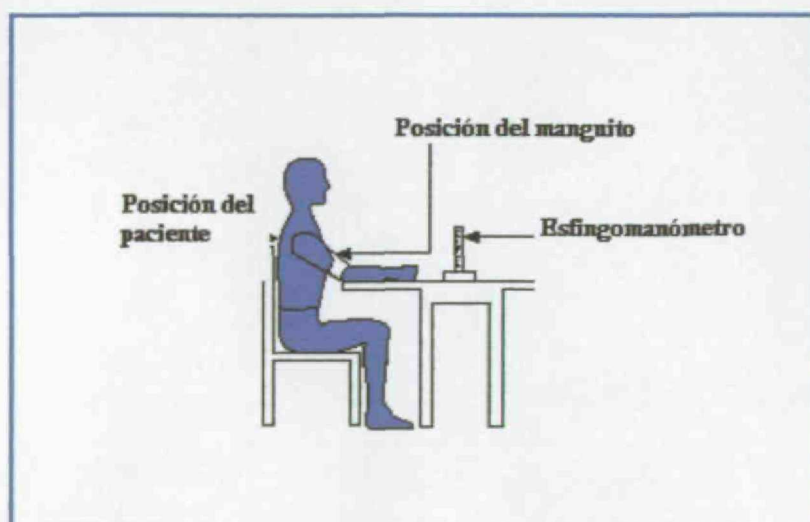
1.1.4.3. Condicionantes de la medida de la presión arterial

De todos los métodos el **método auscultatorio** es el más utilizado en la práctica clínica, tanto en las mediciones manuales como la realizada con aparatos automáticos. La determinación debe realizarse con equipos que cumplan los criterios de certificación y siempre de forma estandarizada, a fin de que cualquier medida sea reproducible por otro

observador en circunstancias similares. Por tanto, existen una serie de factores a considerar en la determinación de la PA^{11,22}:

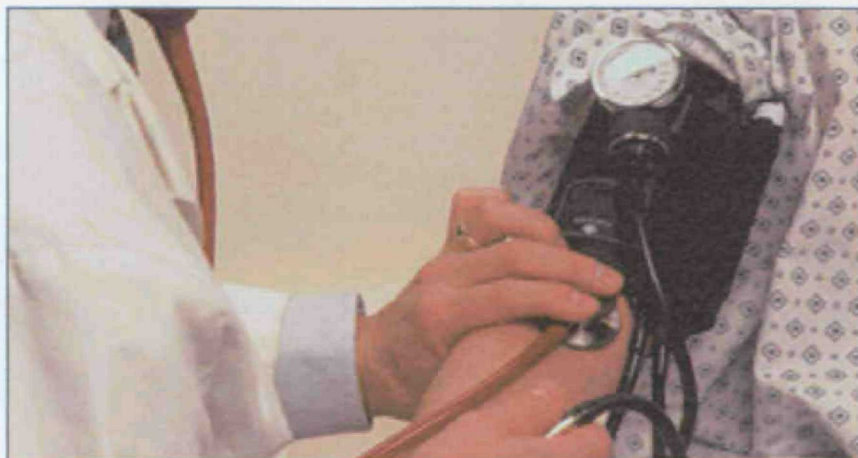
- 1) El ambiente: Ha de ser el más tranquilo posible, en una habitación sin ruidos y a una temperatura adecuada.
- 2) El paciente: Debe sentarse en una silla con la espalda apoyada y los brazos situados a nivel del corazón. El brazo estará descubierto hasta el hombro y la palma de la mano permanecerá hacia arriba (figura 2). Se debe evitar fumar o el consumo de cafeína durante los treinta minutos previos a la determinación. La determinación de la PA debe iniciarse como mínimo tras cinco minutos en reposo.

Figura 2. Procedimiento de medida de la HTA¹²



- 3) El explorador: Todos los profesionales que realizan las lecturas deben tener un entrenamiento similar para limitar los sesgos del observador. Se debe infundir tranquilidad al paciente y estar familiarizado con el estetoscopio y los diferentes ruidos. Deben promediarse dos o más lecturas separadas por dos minutos. Si las dos primeras lecturas difieren más de 5 mmHg, deben obtenerse y promediarse lecturas adicionales. Además es necesario registrar tanto la PAS como la PAD.
- 4) El equipo de medición:
 - **Estetoscopio:** Debe situarse en el pliegue del codo (figura 3), en pacientes obesos es preferible utilizar la campana del mismo.

Figura 3. Exploración correcta de la PA



- **Esfigmomanómetro:** Puede ser de *mercurio*, que es el preferible para la realización de las determinaciones, *aneroides* muy utilizado en la práctica habitual, debe calibrarse con frecuencia; y por último *electrónico*, muy difundidos en los últimos años, deben estar validados y eliminan los errores debidos al observador²⁴.
- **Manguito:** Debe tener un tamaño adecuado que permita rodear como mínimo el 80 % del brazo para evitar medidas falsas de la PA. Un manguito excesivamente ancho subestima las cifras de PA mientras que uno excesivamente estrecho las sobrevalora.

1.1.5. Automedida de la presión arterial

En algunos pacientes la determinación de la PA en la consulta del médico es errónea, sobre todo cuando se realiza por primera vez o el paciente tiene una gran labilidad emocional. A pesar de que las visitas periódicas reducen este error, existe un grupo de hipertensos en el que es preciso conocer su verdadera PA en la vida diaria. Por ello actualmente las diferentes sociedades científicas preconizan la utilización de las técnicas de automedida domiciliaria de la presión arterial (AMPA) que permite reducir el número de visitas a la consulta e implicar al paciente en el control de su HTA^{12,25}. Este sistema tiene cuatro grandes ventajas¹¹:

- 1) Distinguir la hipertensión mantenida de la hipertensión de bata blanca (HTABB), entidad observada en pacientes cuya presión arterial se encuentra constantemente elevada en la consulta médica o en el hospital, aunque normal en otras situaciones.
- 2) Valorar la respuesta a la terapia antihipertensiva.
- 3) Mejorar el cumplimiento del tratamiento por el paciente.
- 4) Reducir potencialmente el gasto sanitario²⁶.

Aunque en principio todos los esfigomanómetros son válidos para la automedida de la PA, es aconsejable, por su comodidad, la utilización de aparatos electrónicos validados. En general se deben promediar los valores de PA de la segunda y tercera medida, separadas tres minutos. La determinación debe realizarse cada una o dos semanas, el mismo día y a la misma hora.

1.1.6. Monitorización ambulatoria de la presión arterial

El hecho de que las decisiones clínicas en el manejo de la HTA se fundamenten en la medida de la PA, y ésta presente limitaciones, ha inducido la búsqueda de sistemas que permitan realizar múltiples determinaciones de PA durante las actividades normales del individuo. Así en el año 1966 un grupo de científicos del grupo liderado por Pickering desarrolló en la Universidad de Oxford un equipo para la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) mediante la utilización de una cánula intraarterial. Posteriormente investigaciones llevadas a cabo por Raftery, Di Rienzo, Pickering, Kennedy y otros investigadores, permitieron el desarrollo de la MAPA por medios no invasivos. Este método ha permitido el estudio del comportamiento circadiano de la PA, obtener mayor información respecto al riesgo de presentar daño orgánico por la elevación de la PA y subrayar la importancia de mantener un control adecuado de la PA a lo largo de las 24 horas²⁷⁻³¹.

1.1.6.1. Variabilidad circadiana de la presión arterial

La variabilidad de la PA es bien conocida desde hace tiempo^{28,32}, pero su ritmo circadiano no ha sido bien establecido hasta el desarrollo de la MAPA.

En la mayoría de los sujetos las cifras más elevadas de PA se producen durante la mañana, y existe un descenso en el período nocturno coincidiendo con el sueño que alcanza los valores más bajos entre las 2 y las 3 de la madrugada, posteriormente existe una fase de meseta, y después se inicia un ascenso paulatino a partir de las 5 y 6 horas de la mañana. En los pacientes hipertensos esta variación está generalmente conservada, aunque ya Verdecchia³³ describió un pequeño grupo de pacientes con hipertensión esencial donde esta variación circadiana de la PA no se observaba. En el año 1988 O'Brien³⁴ introdujo la terminología *dipper/non-dipper* para diferenciar aquellos que presentaban una diferencia de 10/5 mmHg o más entre la presión arterial media diurna y la nocturna, de los que no la tenían. Además este autor observó que los pacientes hipertensos que tenían abolido este descenso de la PA presentaban un mayor número de ictus. En general, se acepta que en los sujetos *dipper* la PA desciende en el período nocturno un 10 % o más. Actualmente se considera que el patrón *non-dipper* posee relevancia clínica y pronóstica, ya que diversos

trabajos han demostrado un aumento de las lesiones orgánicas y del riesgo de morbilidad cardiovascular en los sujetos *non-dippers*, comparado con los *dippers*^{29,33}.

1.1.6.2. Indicaciones de monitorización ambulatoria de la PA

En los últimos años se han multiplicado los estudios relacionados con la utilización de la MAPA, muchos de ellos encaminados a establecer su verdadera utilidad clínica y a determinar en qué subgrupo de pacientes hipertensos tendría mayor rentabilidad su aplicación^{30,31,35-40}. En general la MAPA se perfila como un método de interés para uso clínico restringido, no para un uso rutinario en toda la población hipertensa¹¹. En el momento actual se reconocen básicamente las siguientes indicaciones para la utilización de la MAPA (tabla 3):

1) Diagnóstico de la HTA

Los criterios establecidos por las distintas instituciones para el diagnóstico de la HTA basados en la determinación de la PA en la “consulta” en 2 ó 3 ocasiones¹² condicionan que se pueda diagnosticar de hipertensión arterial a un número no despreciable de pacientes que realmente no lo son. Así se ha demostrado que un importante número de sujetos supuestamente hipertensos normaliza su PA con placebo o por el

simple hecho de ser incluido en un ensayo clínico. Asimismo pacientes previamente diagnosticados de HTA ligera, permanecen normotensos tras suspender el tratamiento antihipertensivo⁴¹.

Tabla 3. Indicaciones para la utilización de la MAPA

Utilidad de la monitorización ambulatoria de la PA
Diagnóstico de la HTA en determinados casos:
<ul style="list-style-type: none">- HTA ligera sin afección de órganos diana- HTA de “bata blanca”- HTA episódica
Diagnóstico y evaluación de la HTA refractaria
Evaluación de la eficacia del tratamiento antihipertensivo
Evaluación de la hipotensión ortostática
Evaluación de nuevos antihipertensivos en ensayos clínicos

Cuando se realiza la MAPA, la mayoría de los pacientes presentan valores medios de PA de 24 horas inferiores a los obtenidos en la

determinación de la consulta, lo que probablemente sea debido a la existencia del efecto “bata blanca” y a la reducción de la PA que se produce en el período nocturno⁴². La mayoría de autores están de acuerdo en que la fundamental utilidad actual de la MAPA es la evaluación de los pacientes con sospecha de HTABB^{38,43,44}.

Además la MAPA puede ser también útil en la evaluación de pacientes que presenten picos o “crisis” de HTA, ya que permite comprobar su existencia.

2) Evaluación de la indicación y respuesta al tratamiento de la HTA

La MAPA al permitir el mejor conocimiento de los valores de PA a lo largo de las actividades rutinarias y la correlación con las repercusiones vasculares permite detectar a los pacientes que realmente pueden beneficiarse de un tratamiento farmacológico. Así, es especialmente útil en la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con HTA moderada sin repercusiones cardiovasculares y/o renales.

Por otra parte la MAPA permite la evaluación de la eficacia del tratamiento antihipertensivo. En un porcentaje elevado de pacientes durante el tratamiento persiste el fenómeno de bata blanca, la realización de MAPA permite conocer el verdadera eficacia terapéutica antes de proceder a cambiar o añadir nuevos fármacos que probablemente no sean

precisos; otras veces el descenso de la PA que se consigue es insuficiente o exagerado⁴⁵. En este sentido es de especial interés la utilidad de la MAPA en los pacientes que presentan HTA resistente o refractaria. Ésta se define como la persistencia de cifras de PA superiores a 160/100 mmHg tras el tratamiento combinado con tres fármacos antihipertensivos a las dosis adecuadas y siendo uno de ellos un diurético⁴⁶. La utilización de las medidas casuales de PA obtenidas en la clínica no permite una correcta evaluación de la resistencia al tratamiento. Sin embargo, se ha descrito que el análisis del tratamiento antihipertensivo sobre la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, se correlaciona mejor con las cifras de automedida de la PA en el domicilio que con las detectadas en la consulta²⁹. Además en un reciente estudio se demuestra que la utilización de la MAPA junto con la determinación de la actividad de renina plasmática permite diferenciar los pacientes que presentan verdadera resistencia al tratamiento antihipertensivo de los que presentan HTA de bata blanca resistente⁴⁷.

3) Evaluación del efecto antihipertensivo a lo largo del día

La MAPA permite evaluar la magnitud y la duración de la respuesta antihipertensiva mediante el cálculo del **índice T/P** (valle/pico). Éste se calcula mediante el cociente entre el efecto antihipertensivo residual al final

del intervalo de dosificación (“trough”) y el efecto máximo conseguido (“peak”). El índice T/P debe ser superior a 0,5. Es decir, el efecto antihipertensivo de cualquier fármaco al final del intervalo de dosificación e inmediatamente antes de la toma de la siguiente dosis debe ser como mínimo la mitad del efecto máximo. Cuanto más próximo a uno sea el índice, más homogéneo y sostenido será el efecto del medicamento. El valor de este índice nos permite conocer si el intervalo horario que utilizamos para la administración de un fármaco es el correcto, o si precisa intervalos más cortos para garantizar el control tensional a lo largo del día. En general los fármacos con alto índice T/P garantizan el control de la PA a lo largo de 24 horas con la administración de un sola toma diaria⁴⁸.

1.1.6.3. Sistemas de monitorización ambulatoria

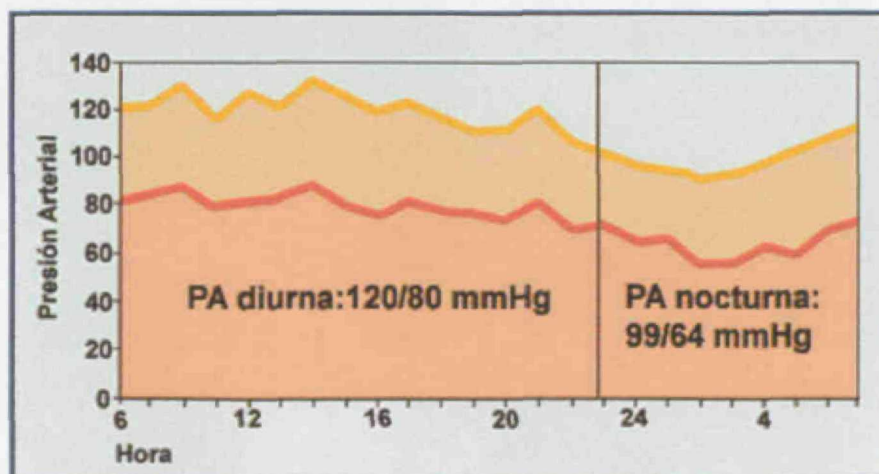
Los primeros sistemas de monitorización ambulatoria de la PA que se desarrollaron eran **invasivos**⁴⁹. Éstos permiten realizar múltiples determinaciones de PA, tantas como latidos cardíacos, sin embargo su complejidad y el hecho de precisar la colocación de una cánula intraarterial limita su uso a la investigación.

Los sistemas **no invasores** de los que se dispone actualmente son fiables, con bajo peso y de fácil manejo. Fundamentalmente se basan en dos métodos: el auscultatorio y el oscilométrico. Ambos son fiables y

tienen un coste similar. Sin embargo, en los últimos años se ha impuesto el método oscilométrico debido a su más sencilla colocación, y a que provoca menor pérdida de medidas que el método auscultatorio, donde el desplazamiento del micrófono sobre la arteria humeral induce mayor pérdida de determinaciones^{50,51}.

En cualquiera de los dos métodos, el procedimiento de medida es el mismo: el manguito de tamaño apropiado se coloca sobre el brazo y es inflado a intervalos programables (cada 15-20 minutos durante el período de vigilia y cada 30 ó 40 minutos durante el sueño). La información se almacena en una memoria que posteriormente se descarga en un procesador para el manejo de los datos que se elaboran y representan numérica y gráficamente (figura 4).

Figura 4. MAPA durante 24 horas en un individuo sano



1.1.6.4. Parámetros a evaluar en la MAPA (tabla 4)

1.1.6.4.1. **Parámetros de la medida de los niveles de PA**

- Valores medios: Son los más sencillos y utilizados. Todos los equipos proporcionan la media de los valores de PAS, PAD y PAM de cada período estudiado. Se suele utilizar una división en dos o tres períodos. Generalmente se separa el período diurno o de vigilia del nocturno o de sueño, estableciendo el límite horario según las costumbres propias de cada país. No existe consenso sobre qué valores medios deben ser considerados como normales en la MAPA, aunque por las evidencias de los últimos estudios el JNC VI sugiere que se utilice como límite superior de la normalidad valores medios de PAS/PAD de 135/85 mmHg para el período de actividad y de 120/75 mmHg para el período nocturno^{11,26}.

Tabla 4. Parámetros de evaluación en la MAPA

Parámetros de medida de los niveles de PA

- Valores medios de PAS, PAD, PAM
 - En el período de 24 horas
 - En el período diurno
 - En el período nocturno
- Carga de PAS (% lecturas superiores a 140 mmHg)
- Carga de PAD (% lecturas superiores a 90 mmHg)

Parámetros de medida de valores extremos

- PAS y PAD máximas
- PAS y PAD mínimas

Parámetros de variabilidad de la PA

- Absolutos: Desviación típica de PAS, PAD y PAM
 - Relativos: Cociente entre PAS, PAD, PAM, FC y sus desviaciones típicas
-

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media,

FC: frecuencia cardiaca

- Porcentaje de lecturas superiores a límites establecidos: Los equipos actuales permiten establecer el porcentaje de lecturas cuyos valores son superiores a unos límites establecidos. Los valores porcentuales de lecturas de PAS y PAD superiores al límite normal se denominan **carga de PAS** y **carga de PAD**, respectivamente²⁶. Para definir la carga suelen considerarse como cifras límites de PAS/PAD las de 140/90 mmHg. Aunque para algunos otros autores deberían ser las señaladas anteriormente para los períodos diurno y nocturno⁵².

1.1.6.4.2. Parámetros de medida de los valores extremos

Todos los sistemas registran los valores máximos de PAS y PAD en las 24h o en los diferentes períodos estudiados. Su utilidad no está bien establecida aunque la PAD mínima es una medida reproducible en los distintos registros realizados a un mismo paciente y pudiera representar la PAD necesaria para mantener un flujo cerebral adecuado.

1.1.6.4.3. Parámetros de medida de variabilidad de la PA

Es conocido que la variabilidad de la PA se correlaciona con las repercusiones cardiovasculares de la HTA⁵³. Además de las variaciones que presenta entre el período diurno y nocturno y que constituyen su perfil circadiano, la PA presenta continuas oscilaciones a lo largo de las 24 horas

y que representan la variabilidad intrínseca. Esta variabilidad aumenta con la edad y los niveles de PA, por lo que es mayor cuanto más grave es la HTA⁵⁴. Su valoración se realiza mediante análisis matemáticos de la desviación típica de las cifras de PAS, PAD y PAM. Cuanto menores sean las desviaciones típicas menor será la variabilidad⁵⁵.

1.2. Hipertensión arterial de bata blanca

1.2.1. Concepto

La presencia de cifras persistentemente elevadas de PA en las determinaciones de pacientes en el ámbito sanitario, con registros de normotensión en los registros ambulatorios se conoce como hipertensión arterial de bata blanca⁵⁶. Diversos estudios han demostrado que la utilización de registros ambulatorios de 24 horas de la presión arterial permite identificar a este subgrupo de pacientes^{31,37,43,44,47}. La HTABB se debe distinguir del denominado “efecto bata blanca”, que es el aumento transitorio de la PA por el hecho de medirse en la consulta médica, y que se define como la diferencia entre la PA clínica y la PA ambulatoria diurna. Si bien el “efecto bata blanca” es el responsable de la HTABB, hay que insistir en que se trata de dos entidades diferenciadas. LA HTABB se establece según los niveles de PA, mientras que el “efecto de bata blanca” es una medida de cambio.

La PA puede ser más elevada en el entorno laboral que en el domicilio, o en las determinaciones obtenidas en las primeras visitas, por

ello la definición de HTABB se debe basar en un mínimo de visitas efectuadas en el entorno médico y en un número de determinaciones efectuadas mediante MAPA o AMPA.

1.2.2. Definición y prevalencia

Para definir la HTABB es preciso unas mediciones clínicas que han de ser elevadas y mediciones ambulatorias que han de ser “normales”. Para ello se considera más adecuado la utilización de la MAPA que la AMPA, ya que la primera permite obtener una media de 20 a 40 determinaciones y permite utilizar como valor de referencia la media aritmética de las mediciones efectuadas en el período diurno.

El umbral de los niveles considerados como PA clínica elevada está bien establecido y la mayoría de los trabajos utilizan los definidos por los comités de expertos para definir la HTA (140/90 mmHg)^{11,12}. Sin embargo, a la hora de establecer la normalidad de la PA ambulatoria fuera del ámbito sanitario, no existe el mismo consenso entre los diversos autores. En general los valores utilizados de PA ambulatoria media diurna han oscilado entre 130-140 mmHg para la PAS y 80-90 mmHg para la PAD. En la tabla 5 se recogen los distintos criterios utilizados por diversos autores.

Tabla 5. Niveles establecidos por diferentes autores para definir la HTA ambulatoria

Autor	Año	Período	PA ambulatoria
Pickering ⁵⁶	1988	Diurno	134/90
White ⁵⁷	1989	Diurno	130/80
Staessen ⁵⁸	1990	Diurno	122/77
Verdecchia ²⁹	1994	Diurno	V: 136/97 M: 131/86
O'Brien ⁵⁹	1991	24 horas	17-29 años: V:114/88 M:131/83 30-39 años: V:143/91 M:132/85 40-49 años: V:150/98 M:150/94 50-70 años: V:155/103 M:177/97
Pose-Reino ⁶⁰	1996	Diurno	140/90
Owens ⁶¹	1998	Diurno	135/85

V: varones; M: mujeres

En la actualidad se tiende a considerar como límite superior de la normalidad de la PA ambulatoria diurna un valor de 135/85. Este valor es el admitido por el JNC VI¹¹.

La correcta definición de la HTABB entraña controversias. Así cuando se realiza una segunda MAPA, sólo el 50 % de los pacientes diagnosticados inicialmente de HTABB mantienen dicho diagnóstico⁶². Por otra parte, según el punto de corte que se establezca para su definición su prevalencia varía. Ésta también depende de la población que se estudie. Así, utilizando en una misma población diferentes umbrales para la definición de HTABB, la prevalencia se incrementa del 12 al 53 %⁶³. En una muestra de 1333 hipertensos⁶⁴ y en un meta-análisis realizado por Staessen⁶⁵ la prevalencia de HTABB se situaba entre el 20 y el 25 %. Sin embargo, diversos estudios realizados en la población española describen una prevalencia de hasta el 40 y 50%⁶⁶⁻⁶⁸. Se han descrito como factores asociados a una mayor prevalencia de HTABB el sexo femenino, el incremento de la edad, un menor grado de severidad de la hipertensión según las mediciones clínicas y una menor frecuencia de medias de PA en la clínica.

1.2.3. La HTABB como factor de riesgo cardiovascular.

Uno de los aspectos más importantes que conlleva la definición de HTABB es conocer si esta entidad se asocia a determinado perfil metabólico o presenta repercusión orgánica que la diferencie de los normotensos y la asemejen a la HTA establecida. Establecer el verdadero riesgo cardiovascular de esta entidad tiene gran importancia porque de ello se derivan diferentes actitudes de manejo y posible intervención terapéutica.

Desde que en el año 1988 se acuñó el concepto de HTABB⁵⁶ son varios los autores que han tratado de establecer la verdadera prevalencia y trascendencia clínica de este grupo de pacientes⁶⁹⁻⁷⁷. Dado que la hipertrofia ventricular izquierda predice los accidentes coronarios de forma independiente de las cifras de PA, varios trabajos han estudiado las repercusiones ecocardiográficas de la HTABB como método indirecto no invasivo. La mayoría de ellos han encontrado aumento de la masa ventricular izquierda^{60,61,78,79} aunque otros estudios no han confirmado estos hallazgos^{80,81}. Por otra parte Muldoon⁷⁵ demuestra mediante estudio

ultrasonográfico la existencia de aterosclerosis en arteria carotídea de sujetos sanos con HTABB, de cuantía similar al grupo de HTA mantenida.

Respecto a las posibles alteraciones metabólicas asociadas con la HTABB, Julius⁸² demuestra aumento de los niveles de triglicéridos e insulina junto con un descenso del colesterol HDL en los pacientes con HTABB frente a los sujetos normotensos. Asimismo Weber⁸³ encuentra valores elevados de colesterol total y LDL-colesterol en los pacientes con HTABB con respecto a los normotensos y similares a los pacientes con HTA establecida, aunque otros trabajos⁸⁴ no han confirmado estos hallazgos.

1.2.4. Evolución y pronóstico del paciente con HTABB

No se conoce con exactitud la historia natural y morbi-mortalidad de los pacientes con HTABB. Strandberg⁷⁷ en un seguimiento de 21 años encuentra que los pacientes con HTABB presentan una mayor mortalidad por causas cardiovasculares y totales que los pacientes normotensos. Verdecchia describe una morbilidad cardiovascular similar a los pacientes con HTA moderada⁸⁵ y una progresión a HTA mantenida en el 37 % de los casos⁷⁴. Por el contrario Khattar y colaboradores⁷² a lo largo de 10 años, encuentran una menor proporción de episodios cardiovasculares en el grupo de HTABB que en los pacientes con HTA mantenida ligera. Redón⁸⁶ en otro estudio demuestra que en pacientes con HTA clínica refractaria, tras tres años de tratamiento, los pacientes con un efecto bata blanca más pronunciado son los que presentan una mayor tasa de complicaciones cardiovasculares.

Un problema que presentan muchos de los trabajos que han estudiado el curso evolutivo de la HTABB es la ausencia de un grupo control, por lo que sus conclusiones no pueden ser aceptadas como

definitivas. Bidlingmeyer⁸⁷, tras un seguimiento de cinco años, observó que el 75 % de los pacientes con HTABB presentaba al final del seguimiento una PA ambulatoria superior a 140/90 mmHg, sin haber modificado las cifras de PA clínica. El autor concluye que la HTABB debe ser considerada un estado prehipertensivo. Verdecchia⁸⁸ en un seguimiento de dos años y medio encontró una progresión a HTA establecida en el 37 % de los pacientes con HTABB. Sin embargo Polonia⁸⁹ siguió a un grupo de pacientes con HTABB frente a un grupo de normotensos durante tres años y medio y finalmente la tasa de progresión a HTA mantenida fue similar en ambos grupos. En un estudio similar White⁹⁰ observó una evolución a HTA mantenida del 12,5 % en los pacientes con HTABB y del 15 % en los sujetos normotensos.

En conjunto, los diversos estudios realizados con pacientes con HTABB sugieren que ésta no debe ser considerada un proceso benigno, y que al menos, supone un riesgo intermedio entre los sujetos normotensos y los pacientes con HTA mantenida.

1.2.5. Tratamiento farmacológico en la HTABB

La incertidumbre sobre el pronóstico a largo plazo de la HTABB y el posible beneficio sobre la morbi-mortalidad del tratamiento antihipertensivo en este grupo de enfermos, justifican que actualmente no existan claras indicaciones sobre el tratamiento en la HTABB.

Trabajos preliminares⁹¹⁻⁹³ han analizado los efectos del tratamiento antihipertensivo en los pacientes con HTABB e HTA mantenida. En la mayoría de estos estudios el tratamiento antihipertensivo en los pacientes con HTABB disminuyó las cifras de PA clínica sin modificar significativamente las cifras de PA ambulatoria. En otro estudio Verdecchia⁹⁴ siguió a 250 pacientes con HTABB que recibieron o no tratamiento farmacológico en función del criterio de su médico. En ambos grupos la evolución de la hipertrofia ventricular izquierda fue similar.

A pesar de estos estudios iniciales, la demostración en publicaciones recientes⁷⁹ de mayor daño orgánico en los pacientes con HTABB que en los normotensos, inclina a muchos autores a recomendar el tratamiento farmacológico de los pacientes con HTABB, especialmente cuando coexisten otros factores de riesgo cardiovascular asociados^{95,96}.

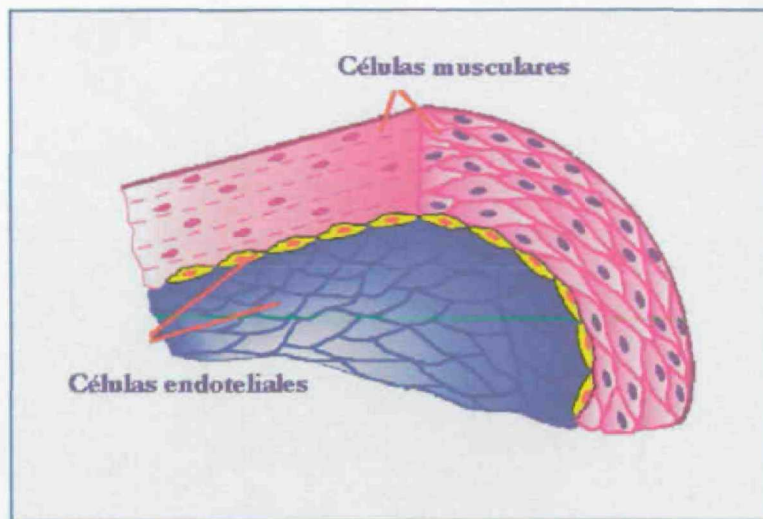
1.3. El endotelio y la disfunción endotelial

1.3.1. Estructura del endotelio

“... la fluidez de la sangre dentro del ser vivo depende de la acción de las paredes del vaso sobre aquella...” (Ernst von Brücke, fisiólogo vienés del siglo XIX).

El endotelio es un tejido de origen mesodérmico formado por una única capa de células escamosas que recubre la superficie interna del sistema vascular (figura 5). Estas células están polarizadas, tienen una superficie luminal que da a la luz del vaso y otra basal, que interacciona con las proteínas de la membrana basal. En condiciones normales la superficie luminal es una superficie no adhesiva que permite el flujo de las células y proteínas plasmáticas. Las células endoteliales poseen unos orgánulos denominados cuerpos de Weibel-Palade que almacenan factor von Willebrand y selectina P, ambos presentes únicamente en las células endoteliales y en las plaquetas.

Figura 5. Estructura de la pared vascular



1.3.2. Funciones del endotelio

Durante mucho tiempo el endotelio ha sido considerado un tejido pasivo que constituía una barrera inerte entre los componentes de la sangre y el resto de los tejidos. Sin embargo, gracias a los avances alcanzados en las últimas décadas en el campo de los cultivos celulares que han permitido el aislamiento de células endoteliales para su estudio, el endotelio se considera actualmente un tejido metabólicamente activo, capaz de responder a estímulos bioquímicos y mecánicos y elaborar diversas enzimas, receptores y factores que participan en funciones variadas. El endotelio es responsable del mantenimiento del tono vascular local mediante la liberación de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Contribuye a mantener la integridad de la luz vascular y modula la trombosis y hemorragia mediante la secreción de sustancias protrombóticas y antitrombóticas. Modula la respuesta inflamatoria por medio de la regulación de la adhesión celular; y por último participa en la reparación tisular mediante la cicatrización y la renovación de los tejidos⁹⁷.

1.3.2.1. Función vasomotora

El endotelio puede considerarse un tejido paracrino en relación con el control del tono vascular, ya que es capaz de sintetizar mediadores vasoactivos que modulan el estado de contracción del músculo liso vascular adyacente⁹⁸. Los diversos mediadores vasodilatadores y vasoconstrictores dependientes del endotelio se ilustran en la tabla 6.

Tabla 6. Reguladores endoteliales del tono vasomotor

Vasodilatadores

- Óxido nítrico
- Prostaciclina
- Bradicinina
- Factor hiperpolarizante derivado del endotelio

Vasoconstrictores

- Endotelina
 - Prostaglandina H₂
 - Factor constrictor derivado del endotelio
 - Angiotensina II
-

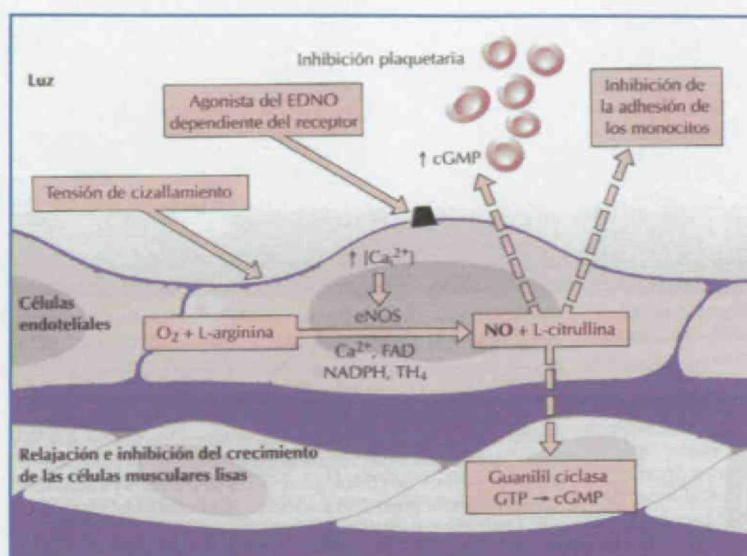
Las sustancias vasodilatadoras son la prostaciclina, la bradicinina, el factor hiperpolarizante derivado del endotelio y, fundamentalmente el óxido nítrico (NO)⁹⁹. El óxido nítrico se sintetiza a partir de la conversión

del aminoácido L-arginina en L-citrulina mediante la actuación de la enzima óxido nítrico sintetasa¹⁰⁰. El NO ejerce un potente efecto vasodilatador sobre el músculo vascular mediante la activación de la guanilil ciclasa soluble, con el correspondiente aumento del 3',5'-guanosina monofosfato cíclico (cGMP) intracelular. El NO también ejerce funciones antiaterogénicas mediante la inhibición de la agregación plaquetaria, la adhesión leucocitaria, la quimiotaxis monocitaria y la proliferación de células musculares lisas. El NO se libera de forma continuada en pequeñas dosis, y así equilibra la acción vasoconstrictora del sistema nervioso simpático para el mantenimiento del tono muscular. Además la liberación de NO se aumenta ante determinados estímulos hormonales y físicos como la sustancia P, la acetilcolina, bradiquinina, serotonina, noradrenalina y cambios de la presión, tensión o cizallamiento (figura 6). El NO puede inhibir su propia síntesis y junto con los mecanismos anteriores permite que el vaso realice rápidos ajustes de su tono en respuesta a cambios locales¹⁰¹.

Las sustancias vasoconstrictoras liberadas por el endotelio son la angiotensina II, el factor constrictor derivado del endotelio, la prostaglandina H2 y la endotelina. La endotelina-1 se secreta en condiciones de hipoxia, isquemia y fricción y actúa sobre las células del músculo liso vascular.

El desequilibrio entre los factores vasodilatadores y constrictores contribuye a la fisiopatología del vasoespasmo y a la alteración del tono vasomotor que característicamente existe en la HTA, en la insuficiencia cardíaca congestiva y en la enfermedad coronaria.

Figura 6. Síntesis y acción del óxido nítrico



EDNO: óxido nítrico derivado del endotelio, eNOS: sintetasa del óxido nítrico, FAD: flavina adenina dinucleótido, NADHP: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, TH_4 : tetrahidrobiopterina

1.3.2.2. Función hemostática

La hemostasis implica una interacción entre el vaso sanguíneo, las plaquetas y factores de la coagulación para formar el trombo, que posteriormente se eliminará por mecanismos fibrinolíticos. Las células endoteliales participan activamente en estos procesos, no sólo sintetizando proteínas procoagulantes y fibrinolíticas, sino favoreciendo que muchas de estas enzimas y sus sustratos se ensamblen sobre la superficie endotelial.

El endotelio intacto actúa como mecanismo de barrera para los elementos sanguíneos y evita que se produzca interacción con los componentes de la matriz subendotelial como el factor von Willebrand, la fibronectina y el colágeno, que ponen en funcionamiento la adhesión y agregación plaquetarias. El endotelio mantiene un equilibrio homeostático entre la trombosis y la fibrinólisis a través de la producción de mediadores antiplaquetarios como el NO y la prostaciclina; y factores anticoagulantes y fibrinolíticos como la trombomodulina, el sulfato de heparán y el activador tisular del plasminógeno, que inhiben la trombosis local. Ciertas enfermedades como la arteriosclerosis, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus se asocian a una alteración de las funciones antitrombóticas del endotelio y a un aumento de la expresión de los mediadores protrombóticos derivados del endotelio como el inhibidor-1 del activador del plasminógeno y el factor tisular¹⁰².

1.3.2.3. Función inmunológica

Actualmente hay evidencias de que la respuesta inflamatoria desempeña un importante papel en la génesis de las lesiones ateroscleróticas¹⁰³. El endotelio en condiciones normales inhibe la adhesión leucocitaria, el depósito lipídico y la proliferación de células musculares lisas. En respuesta a la lesión producida por las citocinas las células endoteliales aumentan la síntesis y la expresión de moléculas de adhesión como la molécula-1 de adhesión intercelular (ICAM-1) y la molécula-1 de adhesión de células vasculares (VCAM-1) y también liberan sustancias quimiotácticas como la proteína-1 quimiotáctica sobre los monocitos (MCP-1) que facilita la interacción entre los leucocitos y el endotelio. Por tanto, en determinadas circunstancias patológicas las células endoteliales favorecen el reclutamiento de monocitos, la inflamación, la formación de células espumosas, y por último, el debilitamiento y rotura de la placa, ocasionando episodios cardiovasculares agudos¹⁰⁴.

1.3.3. Disfunción endotelial

La disfunción endotelial constituye un estado fisiopatológico en el que se alteran las propiedades homeostáticas de las células endoteliales normales y se establece un entorno aterógeno. La ruptura del equilibrio existente entre los diversos factores derivados del endotelio da lugar a la producción de vasoespasmo, vasoconstricción, agregación plaquetaria, trombosis, inflamación e incremento de la proliferación vascular.

Se cree que estas anomalías de la función endotelial desempeñan un papel básico en la fisiopatología de síndromes cardiovasculares frecuentes como el infarto agudo de miocardio, la angina inestable y el ictus. Varios estudios han demostrado que la disfunción endotelial representa actualmente un marcador del desarrollo de aterosclerosis^{105,106}, apareciendo en fases muy precoces, muy anteriores a la aparición de lesiones obstructivas visibles. Numerosos trabajos han demostrado la existencia de disfunción endotelial asociada a diversos factores de riesgo cardiovascular como diabetes¹⁰⁷⁻¹¹⁰, hipertrigliceridemia¹¹¹, tabaquismo¹¹²⁻¹¹⁴, hiperhomocisteinemia^{115,116} e incluso al alcoholismo¹¹⁷ y al estrés¹¹⁸.

1.3.3.1. Disfunción endotelial e hipertensión arterial

El endotelio es un órgano diana de la HTA ya que está expuesto a las fuerzas mecánicas sanguíneas. El principal mecanismo inductor y mediador de la disfunción endotelial hipertensiva es la presión arterial elevada, responsable de un incremento de las fuerzas de cizallamiento sobre las células endoteliales vasculares. Ello puede dar lugar a modificaciones estructurales y/o funcionales que afectarían a la producción o a la liberación de los distintos factores vasoactivos, así como a la respuesta de dichos agentes¹¹⁹. Este desequilibrio entre mediadores vasodilatadores y vasoconstrictores terminaría produciendo una elevación de las resistencias vasculares periféricas totales y el mantenimiento o agravamiento de la HTA.

En los últimos años diversos trabajos han evidenciado que en los pacientes con HTA mantenida existe disfunción endotelial, tanto en circulación coronaria, como en la circulación periférica y que podría participar en el origen, desarrollo y/o mantenimiento de dicha patología¹²⁰⁻

¹²⁸

No se ha esclarecido la patogenia de la disfunción endotelial en los sujetos hipertensos aunque parece claro que existe una alteración que afecta a la producción, liberación o degradación del NO¹²⁹. Otro posible mecanismo implicado en la disfunción endotelial en este grupo de

pacientes pudiera ser la elevada producción de endotelina-1, ya que algunos autores han demostrado niveles circulantes elevados de esta sustancia¹³⁰, aunque para otros existiría únicamente una producción local de endotelina independientemente de los niveles circulantes¹³¹.

1.3.3.2. Determinación de la disfunción endotelial

Dada la complejidad anatómica y fisiológica del endotelio, la medida de su función es difícil y no existe ninguna prueba simple que permita una valoración global de la función endotelial. Básicamente se han utilizado determinaciones plasmáticas de diversas sustancias y se han diseñado estudios de valoración de la función vasomotora.

1.3.3.2.1. **Sustancias segregadas por el endotelio**

La función del endotelio puede evaluarse mediante la determinación de los niveles en sangre de las sustancias que liberan las células endoteliales. Sin embargo, no existe aún un perfil exacto de sustancias que determinen la normalidad en la función endotelial. No obstante, parece que la alteración en los niveles de alguna de ellas es manifestación de la alteración de determinadas funciones endoteliales, e incluso algunas de ellas se han correlacionado positivamente con ciertas consecuencias cardiovasculares adversas (tablas 7 y 8)^{97,132}.

Tabla 7. Marcadores plasmáticos de la función endotelial (I).

Marcadores basados en datos clínicos*Sustancias fibrinolíticas*

Activadores del plasminógeno

Inhibidor-1 del activador del plasminógeno

Sustancias procoagulantes

Factor von Willebrand

Fibronectina

Sustancias antiplaquetarias

Prostaciclina

*Sustancias metabólicas*Lipoproteinlipasa

Tabla 8. Marcadores plasmáticos de la función endotelial (II).

Marcadores posibles

Proteína C activada

Antitrombina II

Enzima convertidora de angiotensina

Sulfato de heparán

Factor tisular

1.3.3.2.2. **Determinación de la función vasomotora**

La mayoría de los estudios clínicos de la función endotelial se han centrado principalmente en la investigación de las respuestas vasodilatadoras dependientes del endotelio y mediadas por NO que se producen como respuesta a determinados agonistas específicos como acetilcolina, serotonina o las tensiones de cizallamiento que normalmente provocan vasodilatación.

Los primeros trabajos de investigación sobre la función vasomotora del endotelio se realizaron mediante la determinación de la variación del diámetro arterial coronario tras infusión endovascular de acetilcolina; una ausencia de respuesta vasodilatadora era marcadora de disfunción endotelial^{133,134}. Posteriormente otros trabajos han estudiado la función endotelial mediante la determinación por pletismografía de la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina en arteria braquial o femoral^{121,123,135,136}. Actualmente, los métodos no invasivos para el estudio de la disfunción endotelial, desarrollados por Celermajer¹⁰⁵ y basados en la ecografía vascular para el estudio de la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial tras un estímulo mecánico son los más utilizados. Esta técnica consiste en la provocación de hiperemia y liberación de NO inducida por la tensión de cizallamiento que se produce tras desinflar un manguito del

antebrazo después de un período de oclusión de cinco minutos. En los sujetos sin disfunción endotelial se observa una dilatación de la arteria braquial. Además se ha demostrado una estrecha correlación entre la presencia de disfunción endotelial en la arteria braquial y la disfunción en la circulación coronaria¹²⁵. Este método está hoy en día plenamente validado y constituye la técnica más utilizada en los trabajos de investigación más recientes^{128,137-140}.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

2.1. Hipótesis del estudio

2.1.1. Fundamentos

- Aunque se han publicado datos contradictorios, varios estudios han observado mayor riesgo cardiovascular en los hipertensos de bata blanca que en los sujetos normotensos, similar incluso a los pacientes con hipertensión arterial mantenida^{60,75,78,85}. Además, se ha demostrado recientemente que los sujetos que presentan HTA normal-alta (PA sistólica entre 130 y 139 mmHg y PA diastólica entre 85 y 89 mmHg) tienen a lo largo del tiempo riesgo de enfermedad cardiovascular superior al de los sujetos con PA óptima¹⁴¹. Estos datos sugieren que existe una correlación entre las cifras de PA y el riesgo cardiovascular que también debe afectar a los hipertensos de bata blanca.

- Los pacientes con HTA esencial presentan disfunción endotelial tanto en la circulación coronaria como en la circulación periférica¹²⁰⁻¹²⁸.
- Establecer la importancia de la hipertensión arterial de bata blanca como factor de riesgo cardiovascular es objeto de controversia y de gran interés en la actualidad. Los datos más recientes hacen previsible que en estos pacientes la función endotelial, estudiada mediante ecografía, sea similar a la de los hipertensos mantenidos y alterada respecto a la de los sujetos normotensos sanos.

2.2. Hipótesis de trabajo

Los pacientes con hipertensión arterial de bata blanca posiblemente presentan disfunción endotelial y en cuantía similar a la de los pacientes con hipertensión arterial mantenida.

OBJETIVO

3. OBJETIVO DEL ESTUDIO

Evaluar la función endotelial en los pacientes con hipertensión arterial de bata blanca y con hipertensión arterial ligera-moderada mantenida de reciente diagnóstico mediante estudio ecográfico no invasivo de la respuesta de la arteria braquial a la dilatación mediada por flujo.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño y ámbito del estudio

Estudio de carácter observacional transversal realizado en el Hospital Universitario “La Paz” de Madrid. Este hospital es el centro de referencia para una población de aproximadamente 650 000 habitantes correspondiente al Área Sanitaria número 5 del INSALUD de Madrid. El estudio se inició el 1 de enero de 1999 y concluyó el 31 de diciembre de 2000.

4.2. Pacientes

4.2.1. Sujetos de estudio

Mayores de 18 años remitidos a la consulta externa del Servicio de Medicina Interna para valoración y tratamiento de HTA de reciente diagnóstico.

Se seleccionó como población de referencia a un grupo de voluntarios sanos, no hipertensos ni fumadores y sin otros factores conocidos de riesgo cardiovascular.

4.2.2. Criterios de inclusión

- 1) Pacientes con diagnóstico reciente de HTA esencial no tratados con fármacos previamente.
- 2) Confirmación del diagnóstico de HTA ligera o moderada según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹². Las determinaciones medias de PA sistólica debían estar comprendidas entre 140 y 179 mmHg y/o las de PA diastólica entre 90 y 109 mmHg, ambos valores extremos inclusive.
- 3) Firma del consentimiento informado por parte de cada paciente o voluntario sano.

4.2.3. Criterios de exclusión

- 1) Antecedentes de ictus, cardiopatía isquémica o diabetes mellitus.
- 2) Obesidad. Definida por índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30.
- 3) Consumo actual de cualquier cantidad de cigarrillos o antecedente de tabaquismo.
- 4) Valores de creatinina sérica superiores o iguales 1,8 mg/dl.
- 5) Colesterol plasmático total mayor o igual a 240 mg/dl o cifra de triglicéridos en suero mayor o igual a 160 mg/dl.
- 6) Diagnóstico final de HTA de causa secundaria o presencia de daño orgánico atribuible a HTA: cardiopatía, retinopatía o nefropatía.

Los sujetos sanos no debían ser hipertensos ni presentar ningún criterio de exclusión.

4.3. Metodología

4.3.1. Protocolo del estudio

Se llevó a cabo mediante cuatro etapas sucesivas:

- Confirmación del diagnóstico de HTA ligera o moderada.
- Estratificación de los pacientes con HTA ligera o moderada mediante la realización de MAPA en HTA mantenida (HTAM) y en HTABB.
- Cálculo del IMC y determinaciones analíticas en sangre y orina.
- Realización de la ecografía vascular con estímulo para la dilatación mediada por flujo (DMF).

4.3.2. Confirmación del diagnóstico de HTA ligera o moderada

Se realizó mediante la determinación de la PA en tres visitas a lo largo de un mes separadas entre sí 8 a 10 días. La determinación de las

cifras de PA se obtuvo mediante un esfigmomanómetro de mercurio (modelo NOVA Presameter. Riester. Número referencia 93564). El aparato se calibró semestralmente.

Se utilizó un manguito con las siguientes medidas: 15 x 30 cm para los pacientes varones y mujeres con sobrepeso, y 12 x 24 cm para el resto de los sujetos.

Todas las determinaciones fueron realizadas según las recomendaciones del JNC VI¹¹.

En la evaluación inicial de cada paciente se midió la PA en ambos brazos. Se consideró brazo de referencia para las siguientes determinaciones aquél que presentó cifras de PA más elevadas. Tres minutos después se repitió la medida de la PA en el brazo de referencia. Las cifras de PA sistólica y diastólica se obtuvieron con la media aritmética de estas dos últimas determinaciones. En la segunda y tercera visita, también se obtuvo la media aritmética de dos determinaciones realizadas en el brazo de referencia siguiendo el mismo procedimiento.

A los sujetos sanos se les aplicó el mismo procedimiento.

4.3.3. Estratificación de los pacientes con HTA ligera o moderada mediante la realización de MAPA

Se realizó MAPA durante 24 horas con el equipo oscilométrico Spacelabs 90207 (Richmond, Washington, USA) a todos los sujetos que participaron en el estudio. Los datos obtenidos se analizaron con el programa informático Spacelabs Medical 90219 Ambulatory Blood Pressure (ABP) PC Interface and ABP Base Station software. La validez de este equipo de monitorización ambulatoria ha sido demostrada previamente por Mayoral¹⁴².

La colocación del monitor de MAPA se realizó en el Hospital Universitario “La Paz” a las 9:00 horas de un día laborable de lunes a jueves. A todos los sujetos se les colocó el dispositivo en el brazo de referencia, se les informó del sistema de funcionamiento del mismo y se les retiró a las 10:00 horas del día siguiente. Se les recomendó que siguieran con su régimen de vida habitual. Un sistema sonoro avisaba de la próxima realización de la medición de PA para que el paciente se detuviera y mantuviera en semiextensión el brazo para una correcta determinación. Este sistema de aviso quedaba anulado en las determinaciones nocturnas para permitir un adecuado descanso. Los registros de PA se realizaron



cada 20 minutos durante el período de vigilia y cada 40 minutos durante el sueño. Para la valoración de las determinaciones se consideró periodo diurno al comprendido entre las 10:00 y las 20:00 h ambas inclusive, y el nocturno entre las 0:00 y las 6:00 h ambas inclusive, a fin de evitar la interpretación de los períodos de transición vigilia-sueño, que presta a confusión²⁹.

En cada sujeto se realizaron las siguientes determinaciones en el estudio de MAPA:

- la PA sistólica media diurna
- la PA diastólica media diurna
- la PA sistólica media nocturna
- la PA diastólica media nocturna
- los valores máximo y mínimo de presión arterial sistólica
- los valores máximo y mínimo de presión arterial diastólica
- el porcentaje de valores de presión arterial sistólica mayor de 140 mmHg
- el porcentaje de valores de presión arterial diastólica mayor de 90 mmHg.

Según los datos obtenidos se clasificó a los pacientes que habían sido diagnosticados de HTA ligera o moderada en HTAM o HTABB. Atendiendo a las recomendaciones del JNC VI¹¹ se consideró HTABB a aquellos pacientes que presentaron una PA media diurna ambulatoria inferior a 135 mmHg de PA sistólica y 85 mmHg de PA diastólica.

En cada sujeto se analizó la variación existente entre la PA media diurna y la PA media nocturna. Se definieron como *dippers* aquellos pacientes que tuvieron una disminución de la PA media sistólica y diastólica diurna igual o superior al 10 %. Para su determinación se utilizó la siguiente fórmula:

$$[(PASMD - PASMN)/PASMD] \times 100 \geq 10 \%$$

$$[(PADMD - PADMN)/PADMD] \times 100 \geq 10 \%$$

donde:

PASMD: presión arterial sistólica media diurna

PASMN: presión arterial sistólica media nocturna

PADMD: presión arterial diastólica media diurna

PADMN: presión arterial diastólica media nocturna

Se consideraron *non-dippers* los sujetos con un descenso de la PA media diurna inferior al 10 %.

A los sujetos sanos se les realizó MAPA con la misma metodología.

4.3.4. Cálculo del índice de masa corporal. Determinaciones analíticas en sangre y orina

El mismo día de la retirada del dispositivo de MAPA se realizó la medición del peso y talla de cada paciente para calcular el IMC, determinado por el cociente del peso en kg y la talla al cuadrado expresada en m. Se consideró que presentaban sobrepeso aquellos sujetos con IMC mayor o igual a 25 y menor a 30.

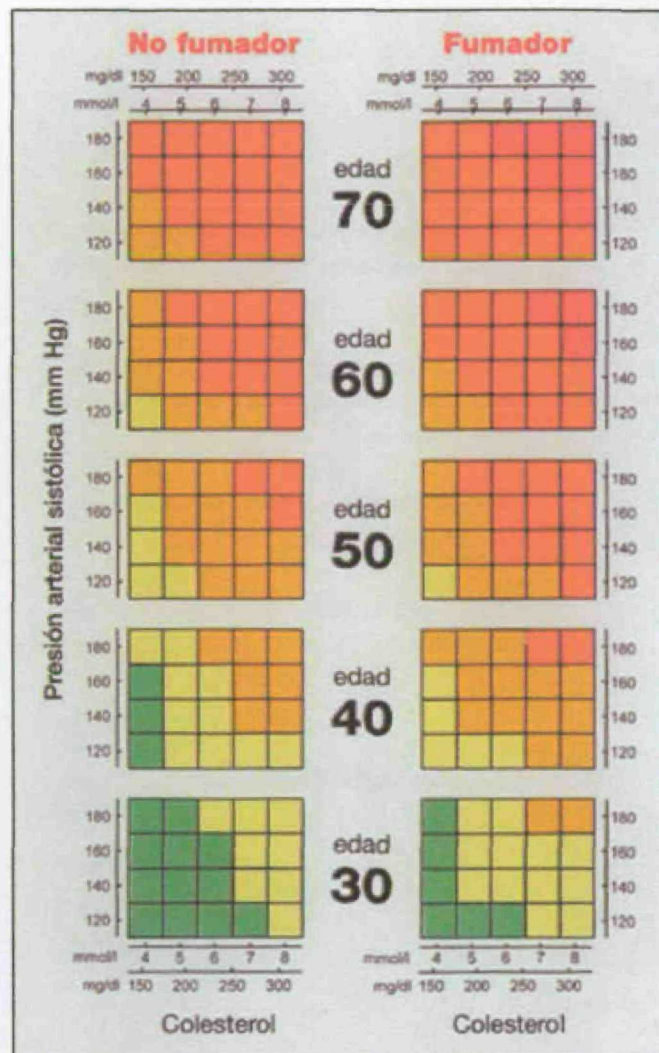
A las 10:00 horas, se procedió a la extracción de sangre, por vía venosa periférica insertada en la flexura de brazo izquierdo, para la determinación de las cifras de:

- glucosa plasmática
- triglicéridos séricos
- colesterol plasmático total
- creatinina sérica.

Se realizó una tira reactiva rápida de orina para la determinación de proteinuria. Si fue positiva se solicitó proteinuria de 24 horas. Cuando fue negativa se recogió al día siguiente una muestra de orina de 8 horas

correspondientes al período nocturno (desde las 23:00 a las 7:00 horas), para la medición de la excreción urinaria de microalbuminuria. Las determinaciones analíticas de sangre y orina se realizaron en los laboratorios de referencia del Hospital Universitario "La Paz". Las determinaciones de sangre se efectuaron en autoanalizadores. La determinación de albuminuria se realizó mediante inmunonefelometría y se expresó en $\mu\text{g}/\text{min}$. Se definió la existencia de microalbuminuria como aquellas determinaciones cuyos resultados estuvieran comprendidos entre 20 y 200 $\mu\text{g}/\text{min}$.

En todos los pacientes se realizó el cálculo del riesgo coronario mediante la Tabla de Riesgo Coronario en Prevención Primaria de las Sociedades Europeas de Cardiología, Aterosclerosis, Hipertensión, Medicina de Familia/General y la Sociedad Internacional de Medicina del Comportamiento¹⁴³ basada en el estudio Framingham que se ilustra en la figura 7.

Figura 7. Tabla de riesgo coronario

Esta tabla calcula el riesgo absoluto de eventos de enfermedad coronaria de un individuo a los 10 años. El cálculo de riesgo se realiza con estas tablas en función de los datos de edad y sexo, presión arterial sistólica

media y cifra de colesterol plasmático total. Existen tablas para fumadores y diabéticos, que no fueron precisas en nuestro estudio ya que ambos eran criterios de exclusión. En función de estos parámetros a cada paciente se le asigna un valor de riesgo coronario, representado por un color, que va desde el riesgo bajo (menos de 5 % de riesgo de episodio coronario a los 10 años) al muy alto (mayor al 40 %) como se representa en la figura 8.

Figura 8. Valores de riesgo coronario

Muy alto		más del 40%
Alto		20% a 40%
Moderado		10% a 20%
Leve		5% a 10%
Bajo		menos del 5%

4.3.5. Realización de la ecografía vascular con estímulo para la dilatación mediada por flujo

4.3.5.1. Condiciones de la prueba.

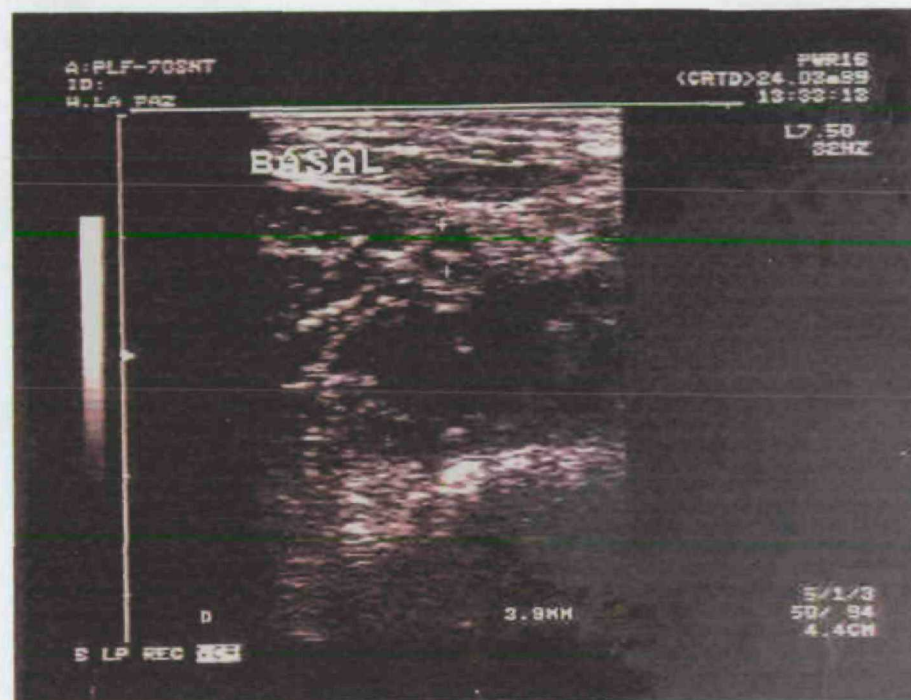
Entre 24 y 72 horas después de la realización del registro MAPA se procedió a la realización de la ecografía para la determinación no invasiva de disfunción endotelial según el método descrito por Celermajer¹⁰⁵ modificado en algún punto. Se realizó a las 12:00 h. p.m. aproximadamente y cada paciente debía permanecer previamente relajado 15 minutos en decúbito supino en una habitación en penumbra del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital “La Paz”, con una temperatura entre 20° y 23° C, de esta manera se trataban de evitar las fluctuaciones de la función endotelial por el ritmo circadiano y el ejercicio^{144,145}. Una vez concluido el período de aclimatación, con un transductor de 7.0 MHz del ecógrafo modelo Toshiba SSH-140 HG se localizó la arteria braquial derecha a la altura del codo, hasta obtener una proyección axial adecuada de la misma.

4.3.5.2. Obtención de mediciones en arteria braquial.

Las imágenes obtenidas eran grabadas en un vídeo modelo VHS AG 5700 acoplado al ecógrafo. Para la realización de las medidas se tomó como referencia la interfase entre la capa íntima y media del vaso (línea M o línea de reflexión intimal), definida ecográficamente como la línea hiperecogénica adyacente a la luz del vaso.

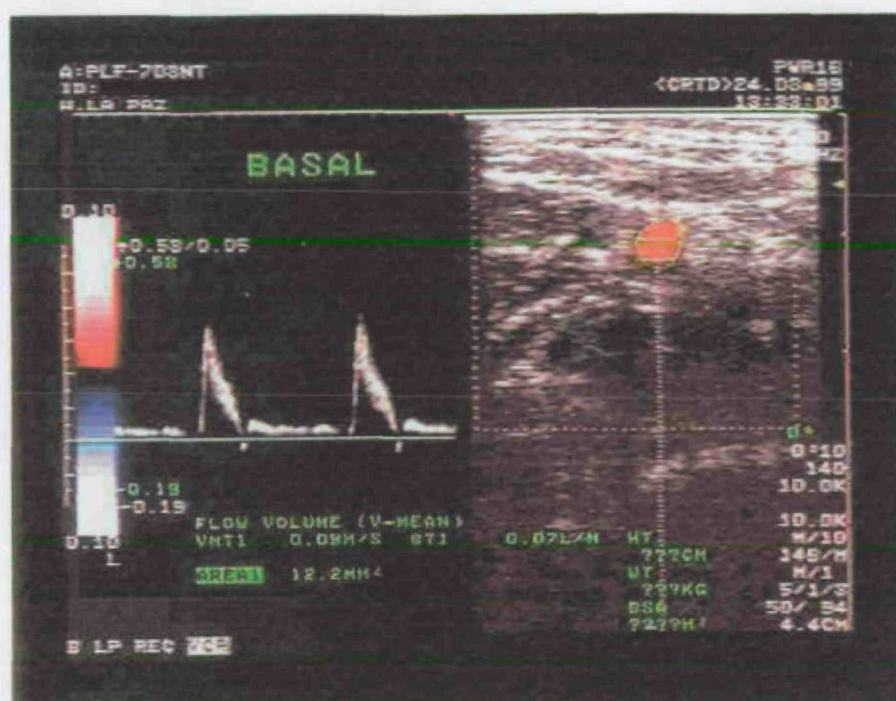
En cada sujeto se analizaban los siguientes valores en la arteria braquial:

- a) **Diámetro:** Se midió en mm y se consideró la mayor distancia en la proyección axial desde la línea de reflexión intimal (línea M) del vaso a su opuesta (figura 9).

Figura 9. Determinación del diámetro arterial basal

- b) **Área:** Se consideró a la superficie de la proyección axial del vaso comprendida dentro de la curva delimitada por la línea hiperecogénica adyacente a la luz del vaso (línea M) trazada manualmente por el radiólogo. Sus valores se expresaron en mm^2 (figura 10).

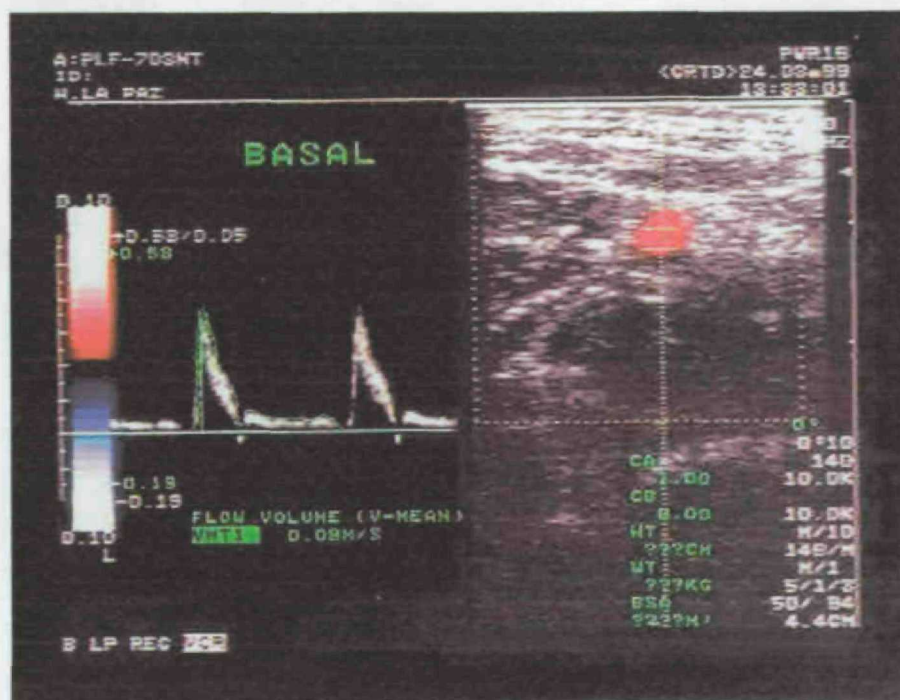
Figura 10. Determinación del área arterial basal.



El diámetro y área arterial se determinaron mediante las imágenes en dos dimensiones obtenidas con el ecógrafo en modo B. Las mediciones se obtuvieron al final de la diástole mediante un registro electrocardiográfico acoplado al ecógrafo con el fin de evitar los posibles errores secundarios a la variación de la capacidad de distensión arterial.

- c) **Velocidad:** La velocidad se expresó en forma del cociente metros por segundo. Para su cálculo se obtuvo la velocidad media de las velocidades en cada punto de un ciclo desde la sístole a la diástole. Para ello se trazaba una curva que delimitaba el área del flujo a lo largo de la sístole y diástole. En la figura 11 se representa mediante una curva de color verde las velocidades en cada punto en sístole y diástole, esta curva delimita el área que corresponde al flujo a lo largo de la sístole y diástole.

Figura 11. Determinaciones basales de velocidad y flujo arterial



- d) **Flujo:** El flujo se expresó en forma del cociente litros por minuto y se obtuvo mediante la unidad de cálculo UIVF-160 acoplada al vídeo. Esta unidad calculaba el flujo a partir de la velocidad media calculada por el ecógrafo y del área de la sección del vaso (figura 11).

4.3.5.3. Provocación de la dilatación mediada por flujo

A continuación, se insufló un manguito de un esfigmomanómetro (de 15 x 30 cm para los pacientes varones y mujeres con sobrepeso, y de 12 x 24 cm para el resto de los sujetos) colocado a 10 cm por encima del codo hasta alcanzar una presión de 300 mmHg, que se mantuvo durante 4 minutos. Una vez concluido este tiempo, se desinsuflaba rápidamente el manguito y se grababa en vídeo el registro de la ecografía durante 90 segundos de forma continua en el mismo punto de la arteria braquial seleccionado previamente a la insuflación del manguito.

4.3.5.4. Análisis de las mediciones.

Posteriormente, dos radiólogos investigadores que no hubieran participado en la realización del estudio ecográfico analizaban por separado las imágenes obtenidas en vídeo. Todas las mediciones se determinaron en tres momentos: situación basal (determinaciones

obtenidas previamente a la insuflación del manguito), a los 15 y a los 60 segundos tras la desinsuflación del manguito (figuras 12, 13, 14, 15, 16 y 17).

Figura 12. Diámetro arterial a los 15 segundos post-estímulo

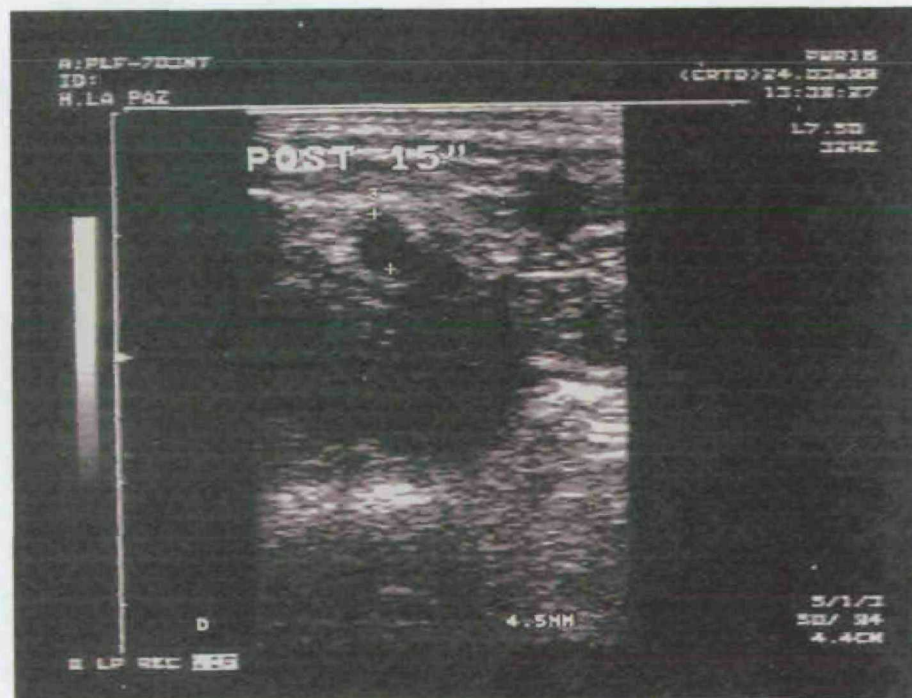


Figura 13. Diámetro arterial a los 60 segundos post-estímulo

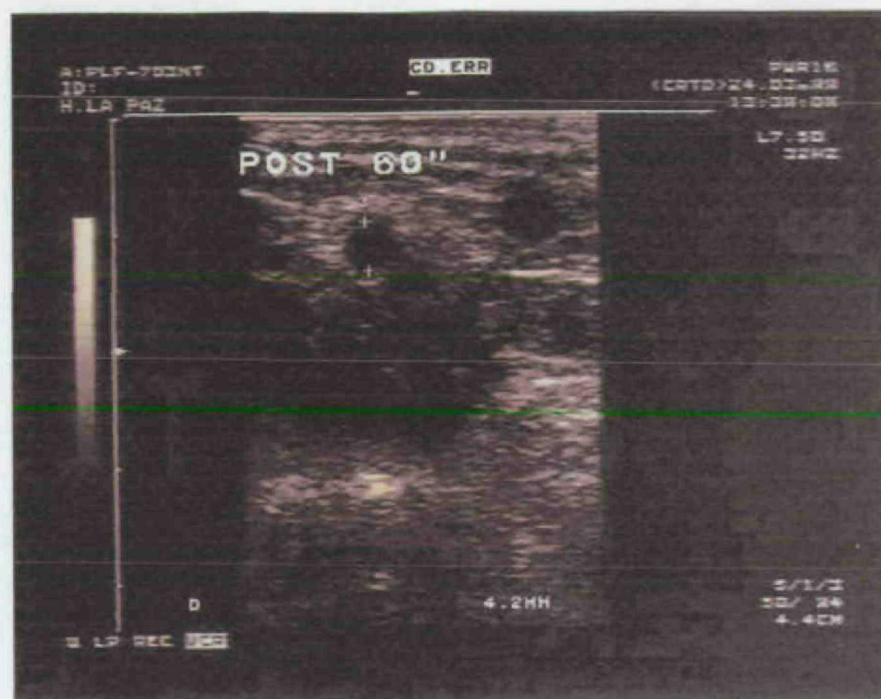


Figura 14. Área arterial a los 15 segundos post-estímulo

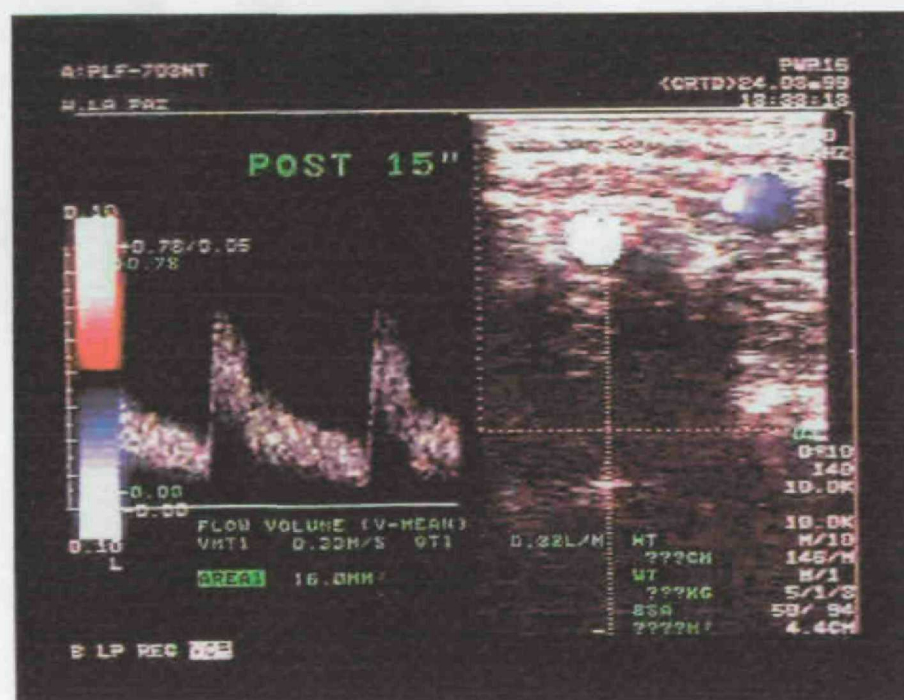


Figura 15. Área arterial a los 60 segundos post-estímulo

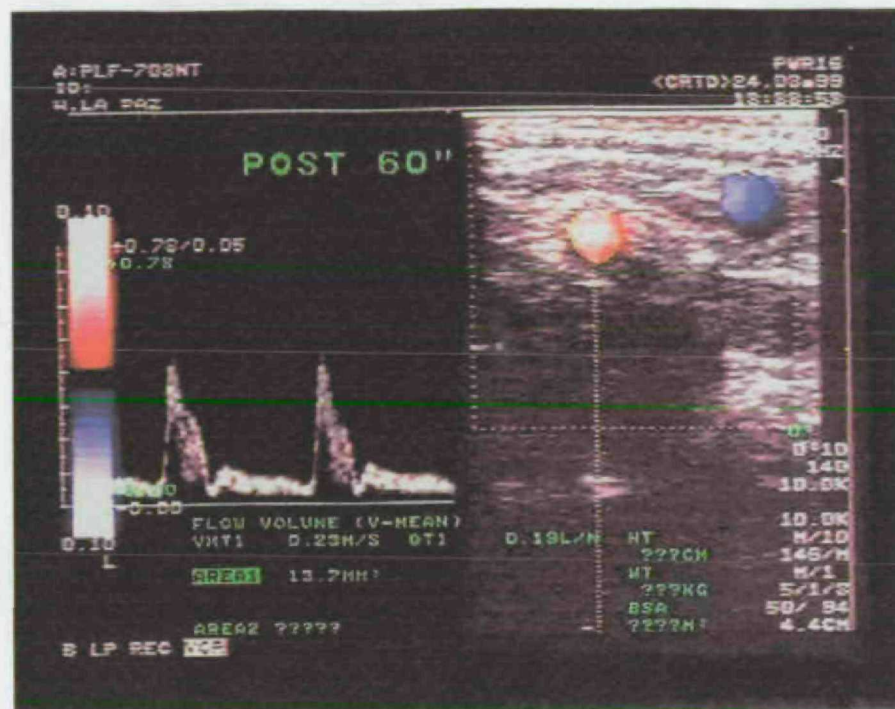


Figura 16. Velocidad y flujo a los 15 segundos post-estímulo

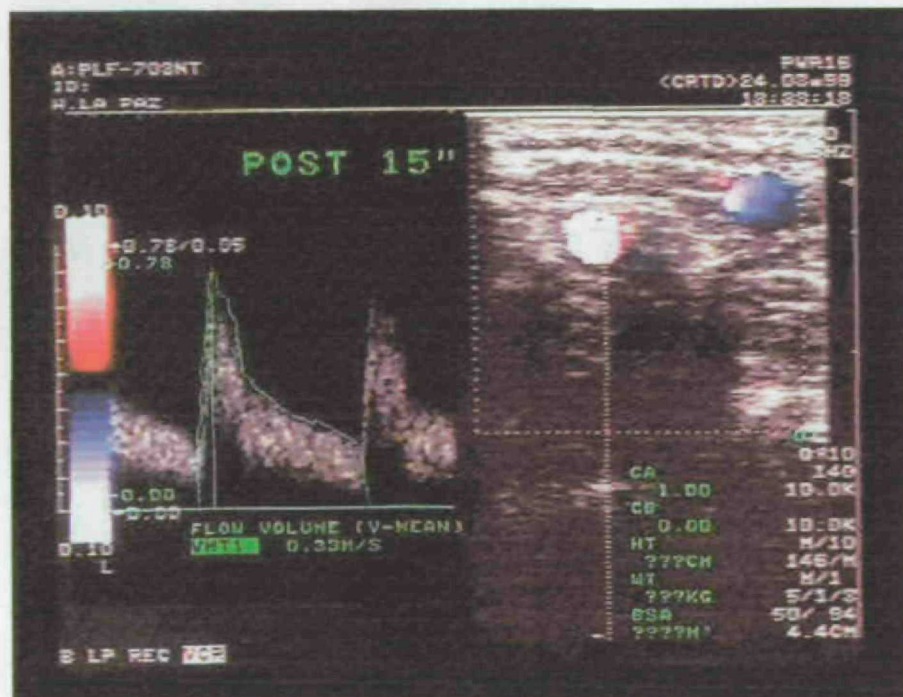
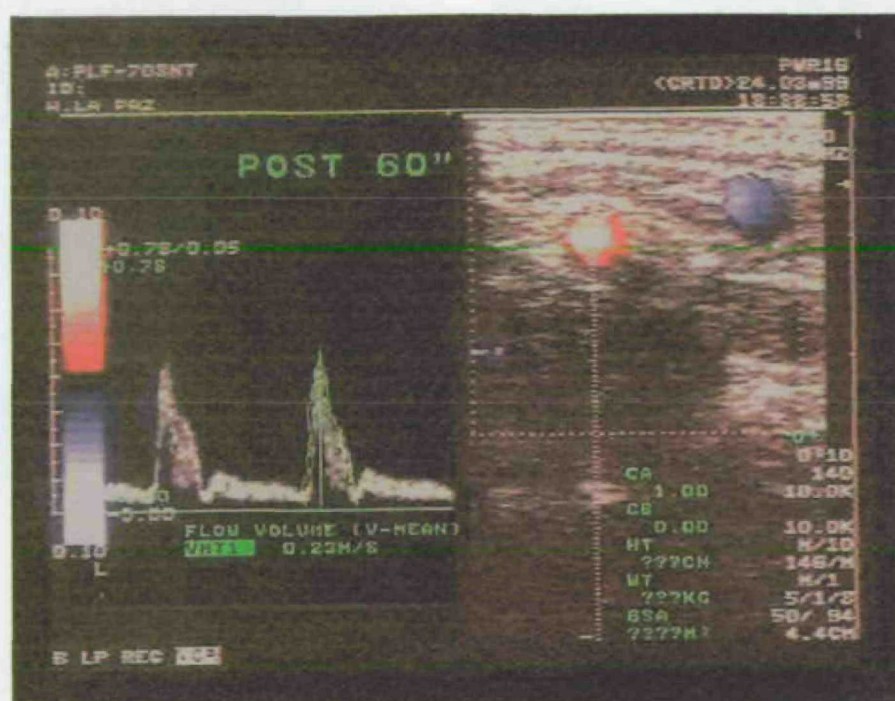


Figura 17. Velocidad y flujo a los 60 segundos post-estímulo

La variabilidad ínter ensayo de los valores obtenidos en las mediciones de cada paciente realizadas por cada radiólogo fue inferior al 2%.

4.3.5.5. Variables calculadas

Se calcularon los incrementos de diámetro, área, velocidad y flujo a los 15 y 60 segundos causados por la dilatación mediada por flujo en

forma de porcentaje de variación respecto a la medida basal. Se consideró como una deficiente respuesta arterial vasodilatadora valores de incremento de diámetro a los 60 segundos iguales o inferiores al 5 %.

4.4. Análisis estadístico

- Los datos fueron recogidos en una base de datos en el programa Microsoft Excel 2000 y analizados utilizando el programa estadístico SPSS 10.0.
- El estudio descriptivo se expresó mediante la media y la desviación estándar de la media, número de casos y rango.
- El análisis univariante se realizó utilizando pruebas no paramétricas:
 - Se compararon mediante la U de Mann-Whitney las mediciones obtenidas mediante el registro de MAPA en el grupo de HTABB y el grupo control de sujetos sanos.
 - Las diferencias entre los grupos en relación con la edad, cifras de colesterol, creatinina, glucemia, IMC así como las diferencias en los resultados ecográficos de la arteria braquial fueron comparadas utilizando la prueba de Kruskal-Wallis.
- La relación lineal entre las variables cuantitativas se calculó, dependiendo del número de casos, con la correlación de Pearson o de Spearman.

- Para las pruebas de significación se utilizó siempre un contraste bilateral, estableciéndose un nivel de significación $\alpha = 0,05$.

4.5. Consideraciones éticas y financiación

El protocolo de estudio de este trabajo fue aprobado por la Comisión de Ética de la Investigación Clínica del Hospital Universitario “La Paz” con fecha del 7 de abril de 1998.

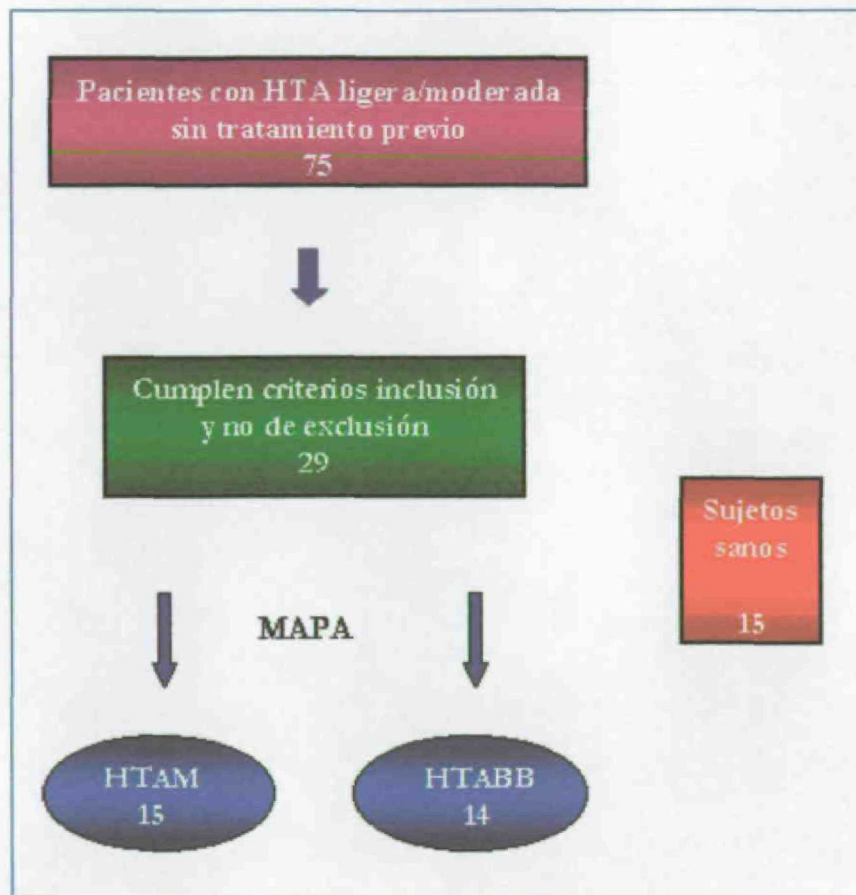
Este trabajo ha sido subvencionado por el Fondo de Investigación Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Consumo como proyecto de investigación número 98/0187.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Pacientes seleccionados

Durante los dos años que duró el estudio, de los pacientes que acudieron a consulta externa del Servicio de Medicina Interna para valoración de HTA, 75 pacientes presentaron HTA ligera o moderada y no habían recibido tratamiento previamente. Después de aplicar los criterios de exclusión y firmar el consentimiento informado se seleccionaron finalmente 29 pacientes. Tras la realización del registro MAPA, de los 29 pacientes con HTA ligera o moderada, 15 fueron asignados al grupo HTAM y 14 al de HTABB. Como grupo de referencia se incluyeron 15 sujetos sanos no hipertensos. La distribución de pacientes incluidos en el estudio se representa en la figura 18.

Figura 18. Distribución de pacientes incluidos en el estudio

5.2. Determinaciones clínicas

Las características clínicas de los tres grupos se representan en la tabla 9.

Tabla 9. Características clínicas de los tres grupos

	HTAM	HTABB	NORMOTENSOS	p†
	N = 15	N = 14	N = 15	
Edad (años)	55,0 ± 16,2	53,9 ± 14,9	45,8 ± 14,1	0,209
Rango edad	(25, 74)	(24, 76)	(26, 71)	
Sexo (V/M)	4/11	6/8	10/5	0,086
PASM (mmHg)	155 ± 12,3	149,2 ± 7,9	118,8 ± 12,3	
PADM (mmHg)	93,8 ± 5,8	89,5 ± 4,3	73,8 ± 8,1	
Sobrepeso (%)	23,1	57,13	35,7	0,184

Sobrepeso (%): porcentaje de pacientes con sobrepeso en cada grupo, expresado como índice de masa corporal (kg/m^2) entre 25 y 29,9. PASM: presión arterial sistólica media. PADM: presión arterial diastólica media

† Valor de p para diferencias entre los tres grupos.

Aunque la edad media del grupo de sujetos sanos normotensos fue ligeramente inferior a la de pacientes con HTAM y a la de HTABB no se apreciaron diferencias significativas entre los tres grupos. La proporción de varones y mujeres en cada uno de los grupos no mostró diferencias estadísticas. El grupo de pacientes con HTAM mostró valores medios de PA clínica sistólica y diastólica discretamente superiores al grupo de pacientes con HTABB, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Asimismo, a pesar de que existió un mayor porcentaje de pacientes con sobrepeso entre los pacientes con HTABB, tampoco hubo diferencias estadísticas entre los tres grupos.

5.3. Determinaciones analíticas

Los resultados de colesterol total, glucemia y creatinina sérica de cada grupo se ilustran en la tabla 10.

Tabla 10. Características analíticas de los tres grupos

	HTAM	HTABB	NORMOTENSOS	p
Colesterol (mg/dl)	204,5 ± 33,0	200,7 ± 24,9	173,7 ± 38,3	0,069†
Glucemia (mg/dl)	96,1 ± 9,1	93,7 ± 7,1	84,2 ± 6,5	0,015‡
Creatinina (mg/dl)	0,88 ± 0,26	1,02 ± 0,15	0,78 ± 0,18	0,009‡

† Valor de p para diferencias entre los tres grupos.

‡ Diferencia significativa entre el grupo HTABB y el de normotensos.

Los pacientes con HTAM y los HTABB tuvieron tendencia a presentar cifras medias de colesterol total más elevadas, sin embargo no se detectaron diferencias significativas al comparar los grupos entre sí. Las cifras medias de glucemia fueron superiores en los grupos de HTAM y HTABB, sin embargo sólo existieron diferencias significativas entre el

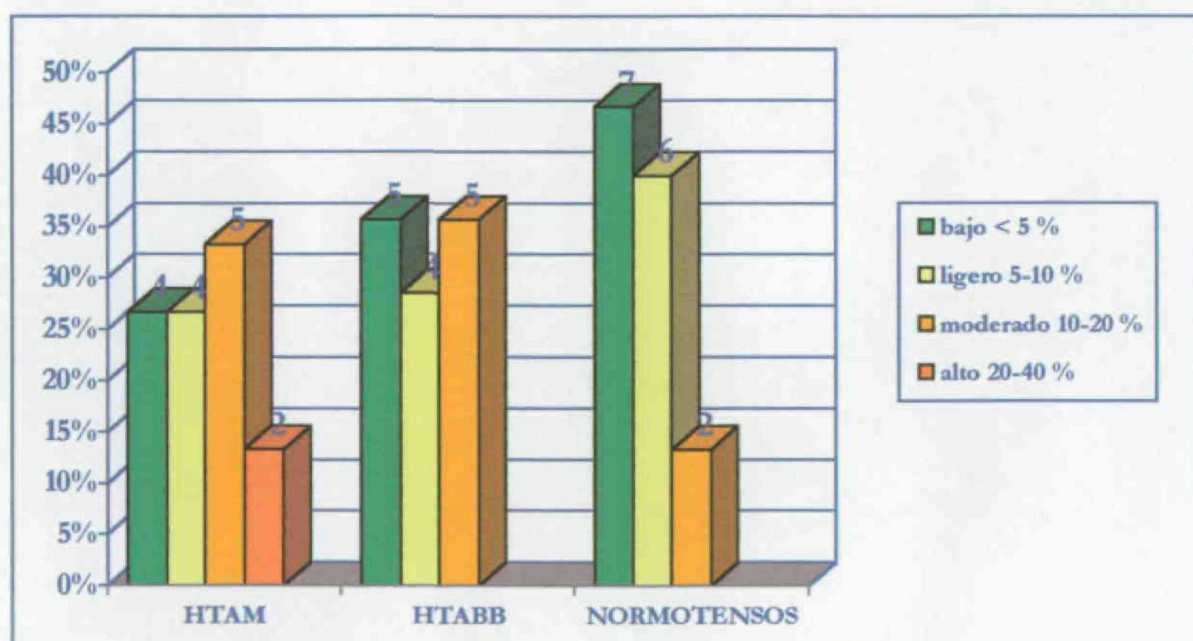
grupo de HTABB y los sujetos normotensos. La creatinina sérica fue estadísticamente superior en el grupo de HTABB frente al grupo de referencia.

La microalbuminuria fue un hallazgo infrecuente. Únicamente cuatro pacientes presentaron microalbuminuria, dos pertenecientes al grupo de HTAM y otros dos al de HTABB, ninguno en el grupo de referencia.

5.4. Determinación del riesgo coronario global

Los valores de riesgo coronario de cada grupo se recogen en la figura 19.

Figura 19. Distribución de riesgo coronario



La mayoría de pacientes en cada uno de los grupos tuvo un riesgo coronario entre bajo y moderado. Ningún paciente presentó riesgo muy

alto. La distribución del riesgo fue muy similar entre ambos grupos de hipertensos, aunque dos pacientes en el grupo HTAM presentaron riesgo alto. En el grupo de normotensos sólo dos sujetos tuvieron riesgo moderado. La distribución del riesgo coronario en cada grupo, con pocos sujetos en cada categoría, no permitió estudiar diferencias estadísticas.

5.5. Determinaciones de PA obtenidas en la MAPA

En las tablas 11, 12 y 13 se recogen los valores de las distintas mediciones de PA obtenidas mediante la realización del registro de MAPA en la estratificación de pacientes.

En la tabla 11 se representan los pacientes con perfil *non-dipper* en la variación diurna-nocturna de la PA. Siete pacientes (24 %) de los 29 con HTA ligera/moderada incluidos en el estudio fueron *non-dippers*. De ellos la mayoría (6 pacientes) pertenecían al grupo de HTAM, mientras que sólo uno de los pacientes con HTABB tuvo un patrón *non-dipper*.

En el análisis de los datos se compararon de forma independiente los valores del registro MAPA obtenidos en los pacientes con HTABB frente al grupo de sujetos sanos. No se realizaron comparaciones de las determinaciones de MAPA entre el grupo HTAM y el de HTABB, puesto que por definición ambos eran distintos.

Entre las variables medidas con el registro MAPA destacó que los valores de presión arterial sistólica media diurna y presión sistólica media nocturna fueron superiores en el grupo de HTABB sobre el grupo de referencia (tabla 11).

Tabla 11. Valores de PA media diurna y nocturna en cada grupo

	HTAM	HTABB	NORMOTENSOS	p*
PASMD mmHg	150,9 ± 11,1	125,7 ± 4,9	112,7 ± 8,2	< 0,001
PADMD mmHg	89,5 ± 7,0	75,8 ± 6,0	71,4 ± 7,6	0,102
PASMN mmHg	134,6 ± 14,9	109,2 ± 6,7	92,3 ± 11,7	< 0,001
PADMN mmHg	74,9 ± 9,5	60,2 ± 7,2	57,2 ± 7,5	0,331
<i>Non-dipper (%)</i>	6 (40)	1 (7)		

* Valor de p para comparación entre HTABB y normotensos.

PASMD: Presión arterial sistólica media diurna. PADMD: Presión arterial diastólica media diurna. PASMN: Presión arterial sistólica media nocturna. PADMN: presión arterial diastólica media nocturna.

También fueron significativamente superiores en los pacientes con HTABB frente a los individuos sanos las cifras de presión arterial sistólica máxima (PASMAY), presión arterial diastólica máxima (PADMAX), presión arterial sistólica mínima (PADMIN), el porcentaje de determinaciones de presión arterial sistólica mayor de 140 mmHg (% PAS > 140) y el porcentaje de determinaciones de presión arterial diastólica mayor de 90 mmHg (% PAS > 90) (tablas 12 y 13).

Tabla 12. Valores de PA máximos y mínimos obtenidos por MAPA

	HTAM	HTABB	NORMOTENSOS	p*
PASMAY mmHg	179,3 ± 11,4	150,5 ± 13,2	134,9 ± 6,35	< 0,001
PADMAX mmHg	103,6 ± 26,6	94,1 ± 9,5	80,7 ± 7,1	< 0,001
PADMIN mmHg	120,7 ± 17,2	103,2 ± 7,7	82,7 ± 12,8	< 0,001
PADMIN mmHg	70,6 ± 9,9	60,5 ± 7,4	61,3 ± 15,0	0,839

* Valor de p para comparación entre HTABB y normotensos.

PASMAY: Presión arterial sistólica máxima. PADMAX: Presión arterial diastólica máxima. PADMIN: Presión arterial sistólica mínima. PADMIN: Presión arterial diastólica mínima.

Tabla 13. Determinaciones de PA sistólica y diastólica superiores a 140 y 90 mmHg en los tres grupos

	HTAM	HTABB	NORMOTENSOS	p*
% PAS > 140 mmHg	73,5 ± 25,2	11,0 ± 11,0	1,2 ± 2,9	0,002
% PAD > 90 mmHg	49,0 ± 23,6	8,9 ± 9,9	0,3 ± 1,3	0,002

* Valor de p para comparación entre HTABB y normotensos.

% PAS > 140: porcentaje de valores de presión arterial sistólica mayores a 140 mmHg.

% PAD > 90: porcentaje de valores de Presión arterial diastólica mayores a 90 mmHg.

5.6. Mediciones obtenidas en el estudio ecográfico arterial

5.6.1. Diámetro arterial

Los resultados de las determinaciones del diámetro arterial en situación basal y a los 15 y 60 segundos tras desinsuflación del manguito, así como los incrementos calculados se recogen en las tablas 14 y 15.

Tabla 14. Determinaciones de diámetros en arteria braquial

	HTAM	HTABB	NORMOTENSOS	p†
Diámetro basal (mm)	3,72±0,57	4,15±0,75	3,66±0,62	0,218
Diámetro a los 15 segundos (mm)	4,21±0,68	4,31±0,65	4,15±0,55	0,939
Diámetro a los 60 segundos (mm)	4,19±0,52	4,55±0,85	4,56±0,53	0,218

† Valor de p para diferencias entre los tres grupos.

El diámetro arterial basal no mostró diferencias significativas entre los tres grupos, aunque en los pacientes hipertensos tendió a ser superior que en los normotensos. Tampoco se detectaron diferencias en las mediciones postestímulo.

Tabla 15. Incrementos de diámetro postestímulo

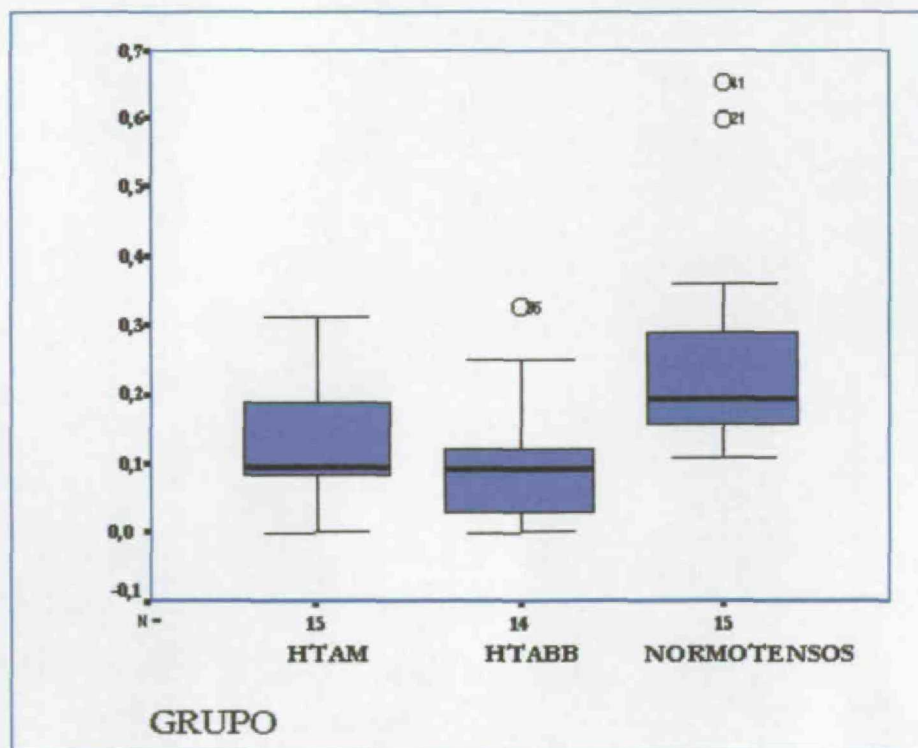
	HTAM	HTABB	NORMOTENSOS	p**
Incremento del diámetro a los 15 segundos (%)	14,07±16,73	7,92±5,87	18,38±7,09	0,015
Incremento del diámetro a los 60 segundos (%)	13,28±8,81	9,76±9,25	26,21±16,35	0,001

** Diferencias significativas entre el grupo de normotensos frente a ambos grupos de hipertensos.

Ambos grupos de hipertensos tuvieron incrementos del diámetro arterial a los 15 y a los 60 segundos tras la desinsuflación del manguito significativamente inferiores a los del grupo de sujetos normotensos, sin que entre los pacientes con HTABB y con HTAM existieran diferencias significativas. En la figura 20 se representa el incremento de diámetro

(dilatación mediada por flujo) obtenido en cada grupo a los 60 segundos tras desinsuflación del manguito.

Figura 20. Incremento de diámetro a los 60 segundos postestímulo

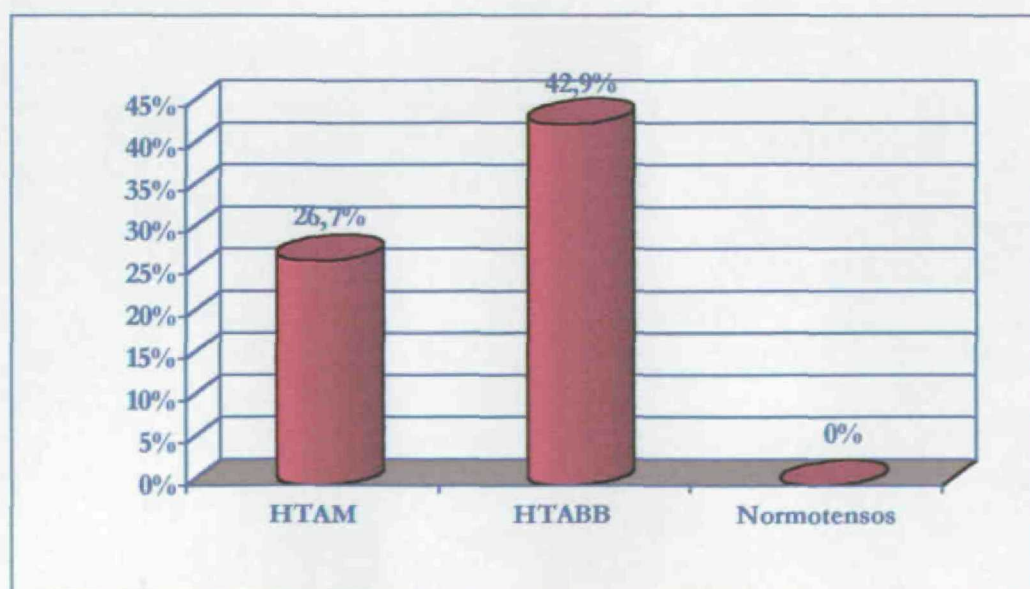


El análisis de correlación lineal demostró la existencia de correlación negativa entre los diámetros de la arteria braquial en situación basal y el incremento de diámetro alcanzado a los 60 segundos postestímulo

($r=-0,534$, $p=0,001$). Sin embargo, esta correlación no se demostró al hacer el análisis por grupos.

Se observó una *respuesta vasodilatadora muy reducida* (incremento de diámetro a los 60 segundos $\leq 5\%$) en ambos grupos de hipertensos sin que existieran diferencias significativas. Ningún caso del grupo de referencia presentó una respuesta vasodilatadora $\leq 5\%$ (figura 21).

Figura 21. Porcentaje de pacientes con respuesta vasodilatadora muy reducida*



* Se consideró respuesta vasodilatadora muy reducida un incremento de diámetro mediado por flujo a los 60 segundos inferior o igual al 5 %.

5.6.2. Velocidad

Los valores basales de velocidad, tras estímulo y sus incrementos se ilustran en las tablas 16 y 17.

Tabla 16. Determinaciones de velocidades en arteria braquial

	HTAM	HTABB	NORMOTENSOS	p†
Velocidad basal (m/s)	0,236±0,040	0,240±0,073	0,197±0,042	0,084
Velocidad a los 15 segundos (m/s)	0,387±0,101	0,320±0,090	0,327±0,075	0,275
Velocidad a los 60 segundos (m/s)	0,266±0,060	0,250±0,063	0,248±0,032	0,777

† Valor de p para diferencias entre los tres grupos.

Tabla 17. Incrementos de velocidad postestímulo

	HTAM	HTABB	NORMOTENSOS	p
Incremento de velocidad a los 15 segundos (%)	65,42±41,77	37,08±27,47	57,78±36,44	0,153†
Incremento de velocidad a los 60 segundos (%)	12,87±15,49	10,13±14,43	27,90±13,73	0,020**

† Valor de p para diferencias entre los tres grupos.

** Diferencias significativas entre el grupo de normotensos frente a ambos grupos de hipertensos.

Las cifras medias de velocidad no mostraron diferencias entre los tres grupos. Sí existió, sin embargo, un menor incremento de velocidad a los 60 segundos post-insuflación en el grupo de pacientes con HTAM y con HTABB (sin diferencias entre ellos) frente al grupo de sujetos normotensos que fue estadísticamente significativo.

5.6.3. Área

En las tablas 18 y 19 aparecen recogidos las determinaciones del área axial basal, postestímulo y sus incrementos calculados.

Tabla 18. Determinaciones del área axial en arteria braquial

	HTAM	HTABB	NORMOTENSOS	p†
Área basal (mm ²)	14,60±3,96	18,90±9,47	13,12±5,80	0,306
Área a los 15 segundos (mm ²)	17,13±5,20	17,41±5,30	12,3±2,78	0,264
Área a los 60 segundos (mm ²)	18,40±4,06	21,51±9,68	19,20±4,82	0,998

† Valor de p para diferencias entre los tres grupos.

No existieron diferencias entre las mediciones de área arterial en situación basal o postestímulo a los 15 ó 60 segundos entre los tres grupos.

Tabla 19. Incrementos del área postestímulo

	HTAM	HTABB	NORMOTENSOS	p†
Incremento del área a los 15 segundos (%)	22,16±18,27	14,82±14,75	30,26±11,69	0,384
Incremento del área a los 60 segundos (%)	30,16±31,37	16,48±18,81	60,30±51,40	0,085

† Valor de p para diferencias entre los tres grupos.

Ambos grupos de hipertensos presentaron un menor incremento del área a los 15 y 60 segundos que los sujetos sanos, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

5.6.4. Flujo arterial

Los valores de flujo arterial basal y post-oclusión a los 15 y 30 segundos se representan en la tabla 20. Los incrementos calculados postestímulo se reflejan en la tabla 21.

Tabla 20. Determinaciones de flujo en la arteria braquial

	HTAM	HTABB	NORMOTENSOS	p†
Flujo basal (L/min)	0,212±0,081	0,295±0,165	0,277±0,119	0,266
Flujo a los 15 segundos (L/min)	0,370±0,137	0,352±0,148	0,417±0,097	0,238
Flujo a los 60 segundos (L/min)	0,290±0,107	0,311±0,143	2,486±8,165	0,063

† Valor de p para diferencias entre los tres grupos.

Tampoco se detectaron diferencias significativas entre las diversas determinaciones de flujo obtenidas en cada grupo.

Tabla 21. Incrementos de flujo postestímulo

	HTAM	HTAB	NORMOTENSOS	p†
Incremento de flujo a los 15 segundos (%)	84,68±74,18	39,84±37,18	50,26±51,83	0,357
Incremento de flujo a los 60 segundos (%)	43,05±58,42	22,41±32,68	58,80±84,29	0,182

† Valor de p para diferencias entre los tres grupos.

Se observó una tendencia a presentar un incremento de flujo a los 60 segundos superior en los sujetos normotensos que en los sujetos hipertensos, no obstante las diferencias entre grupos no alcanzaron significación estadística.

5.7. Relación entre distintas variables

El estudio mediante ecografía de la arteria braquial demostró que los pacientes que pertenecían al grupo de hipertensos, ya fueran HTAM o HTABB, presentaron un incremento de diámetro arterial a los 15 y 60 segundos, así como un incremento de velocidad a los 60 segundos significativamente menores que los sujetos normotensos cuando se provocó la dilatación mediada por flujo.

Por otra parte, las cifras de creatinina sérica y glucemia fueron significativamente superiores en el grupo de HTABB frente al grupo de referencia. Sin embargo, al realizar una correlación de Pearson entre estas variables de laboratorio y las variables determinadas mediante estudio ecográfico (incrementos de diámetro a los 15 y 60 segundos e incremento de velocidad a los 60 segundos) no existió correlación significativa. Tampoco se demostró que el diferente porcentaje de pacientes *non-dippers* en cada grupo de hipertensos influyera en las determinaciones obtenidas en el estudio ecográfico.

Por tanto, las diferencias observadas en el estudio no invasivo con ecografía no pueden estar influenciadas por las diferencias de glucemia y creatinina sérica, ni la diferente prevalencia de *non dippers* observadas entre los grupos.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El presente trabajo representa la primera aproximación realizada hasta el momento al estudio de la función endotelial en la hipertensión arterial de bata blanca.

Varios trabajos previos han demostrado la existencia de disfunción endotelial asociada a diversos factores de riesgo cardiovascular¹⁰⁷⁻¹¹⁵. Además, existen actualmente diversos estudios que establecen claramente la existencia de disfunción endotelial en los pacientes con HTA mantenida¹²⁰⁻¹²⁸. Sin embargo, ningún estudio hasta el momento ha investigado la función endotelial en los pacientes con HTABB y sus posibles implicaciones.

Para ello hemos analizado la función endotelial mediante una técnica no invasiva en pacientes con HTABB frente a pacientes con HTA ligera o moderada sostenida y frente a un grupo de voluntarios normotensos sanos.

6.1. Pacientes diagnosticados de HTA ligera o moderada

Setenta y cinco pacientes, de todos los que acudieron a la consulta externa de Medicina Interna por sospecha de HTA, fueron diagnosticados finalmente de HTA ligera o moderada sin tratamiento previo. Este número de pacientes pudiera parecer de escasa cuantía si se considera que el Hospital Universitario "La Paz" es el centro terciario de referencia de una población de aproximadamente 650 000 habitantes y que la prevalencia de HTA en la población española está en torno al 35 % en algunos trabajos³. Sin embargo, esta cifra se justifica por las condiciones de selección de los sujetos del estudio, pacientes con sospecha de HTA sin tratamiento farmacológico previo; y por el hecho de que la mayor parte de los pacientes con HTA son manejados exclusivamente en el ámbito de la Atención Primaria, y sólo aquellos con mala evolución y difícil control son evaluados en el medio hospitalario⁹.

Finalmente, tras aplicar los criterios de exclusión y la firma del consentimiento informado se seleccionaron 29 pacientes con HTA ligera o moderada, grado 1 ó 2 según la clasificación más reciente, establecida en el año 1999 por la Organización Mundial de la Salud¹². La decisión de incluir

pacientes con HTA ligera o moderada se fundamenta en que la mayoría de trabajos previos que valoran la disfunción endotelial en pacientes con HTA esencial incluyen pacientes que pertenecen mayoritariamente a estos grados de HTA^{120,124,146,147}. Los estrictos criterios de inclusión y exclusión justifican que la muestra final de pacientes con HTA ligera o moderada sea únicamente de 29 pacientes. La selección de dichos criterios se basa en que otros factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes¹⁰⁷⁻¹¹⁰, el tabaquismo¹¹²⁻¹¹⁴, la hipercolesterolemia¹⁴⁸ o la hipertrigliceridemia¹¹¹ han sido en los últimos años asociados a disfunción endotelial. Por ello, se optó por excluir a los pacientes que presentaran alguno de estos factores de riesgo. Puede que estas limitaciones seleccionen una muestra de pacientes algo diferente de la población general de hipertensos, que habitualmente presenta varios factores de riesgo cardiovascular asociados; pero permite, no obstante, evitar la intervención de otros factores distintos a la HTA al estudiar la función endotelial.

6.2. Características clínico-biológicas de la población

6.2.1. Determinaciones clínicas

6.2.1.1. Edad

Entre los diferentes grupos que conformaron nuestra población de estudio no existieron diferencias estadísticas en relación con la edad. Este aspecto tiene especial interés, porque diversos trabajos previos han demostrado que la edad condiciona un empeoramiento de la vasodilatación arterial dependiente del endotelio¹⁴⁹ y por tanto de la DMF. Este empeoramiento es más importante en los sujetos mayores de 65 años¹⁵⁰ aunque se hace ya evidente en la cuarta década de la vida y aparece tanto en sujetos sanos como con hipertensión establecida^{151,152}.

6.2.1.2. Presión arterial clínica

La PA clínica en ambos grupos de hipertensos fue muy similar, algo superior en el grupo de HTAM pero sin diferencias estadísticas. Este

hecho pone de manifiesto la importancia, ya comentada, de la utilización de los registros de PA ambulatoria para la diferenciación de estos pacientes. Respecto a los valores de PA clínica que presentaban nuestros pacientes con HTABB, éstos son muy similares a los descritos en trabajos realizados con población española^{67,153}.

6.2.1.3. Sexo

Varios estudios señalan también la existencia de diferente respuesta vasodilatadora mediada por endotelio en los varones respecto a las mujeres, probablemente determinada por el papel beneficioso que ejercen los estrógenos, ya que incluso se han observado variaciones de la respuesta de DMF en diferentes momentos del ciclo menstrual según los niveles de estradiol¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. La proporción de varones y mujeres en cada uno de los tres grupos no fue estadísticamente diferente por lo que este factor tampoco pudo influir en la diferente respuesta vasodilatadora observada entre los sujetos hipertensos y el grupo de referencia de normotensos.

6.2.1.4. Índice de masa corporal

El grupo HTABB presentó mayor porcentaje de pacientes con sobrepeso que el resto de los grupos aunque las diferencias tampoco tuvieron significación estadística. Llama la atención que el grupo de

HTAM presentara una menor proporción de sujetos con sobrepeso que el de HTABB, lo que quizás sea debido a que en el grupo de hipertensos establecidos la mayoría de los que tenían sobrepeso quedaron excluidos con la aplicación de los restantes criterios de exclusión. No obstante un trabajo previo ha desestimado la influencia del IMC en la DMF de la arteria braquial¹⁵⁷.

6.2.2. Determinaciones analíticas

6.2.2.1. Colesterol

Se ha demostrado mediante estudios ecográficos no invasivos la existencia de disfunción endotelial en pacientes con elevación de las cifras de colesterol total¹⁴⁸ que pudiera estar en relación con el estrés oxidativo¹⁵⁸. Steinberg encontró una correlación negativa entre los niveles de colesterol total y la vasodilatación dependiente del endotelio¹⁵⁹, y también algunos estudios demuestran la reversión de la disfunción endotelial en los pacientes con hipercolesterolemia tratados con estatinas¹⁶⁰⁻¹⁶². En nuestro trabajo la hipercolesterolemia fue un criterio de exclusión, y aunque las medias de colesterol total en ambos grupos de hipertensos fueron algo superiores a la de normotensos, no se demostraron diferencias significativas entre los tres grupos por lo que los niveles de colesterol no pudieron afectar a los resultados obtenidos en nuestro trabajo.

6.2.2.2. Glucemia

Los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 presentan disfunción endotelial^{163,164} incluso aquellos con cifras de glucemia controladas. Por ello

no se incluyeron diabéticos en nuestro trabajo. Sin embargo, Bagg ha demostrado que en los sujetos sanos, no diabéticos, la elevación aguda de la glucemia no se asocia a disfunción endotelial¹⁶⁵. En nuestro estudio sólo los pacientes con HTABB tuvieron cifras significativamente superiores de glucemia que los sujetos sanos. No obstante, el análisis estadístico ulterior no demostró que esta diferencia afectase a la diferente respuesta vasodilatadora observada entre ambos grupos de hipertensos y sujetos sanos. Estudios recientes, aparecidos después de la realización de nuestro trabajo, han encontrado asociación entre el síndrome de resistencia insulínica y la disfunción arterial endotelial^{107,166}. En nuestro trabajo la posible existencia de resistencia insulínica en nuestros pacientes no fue estudiada.

6.2.2.3. Creatinina y microalbuminuria

Únicamente los pacientes del grupo HTABB tuvieron cifras de creatinina sérica significativamente superiores a las de los normotensos. Además esta diferencia tampoco influyó en los distintos resultados obtenidos en la DMF entre los hipertensos y los sujetos sanos. Asimismo, los estudios previos no han demostrado relación entre los niveles de creatinina y la disfunción endotelial al no ser que el empeoramiento de la función renal se asocie a hipertensión arterial¹⁶⁷.

Pocos pacientes presentaron microalbuminuria, dos en cada uno de los grupos de hipertensos. Los trabajos publicados previamente apuntan a que en los pacientes con microalbuminuria, la disfunción endotelial aparece en relación con la existencia de otros factores de riesgo asociados y no por la microalbuminuria en sí misma¹⁶⁸, de hecho, probablemente la disfunción endotelial anteceda al desarrollo de la microalbuminuria.

6.2.2.4. Riesgo coronario global

La determinación del riesgo de enfermedad coronaria mediante la Tabla de Riesgo Coronario en Prevención Primaria de las Sociedades Europeas de Cardiología, Aterosclerosis, Hipertensión, Medicina de Familia/General y la Sociedad Internacional de Medicina del Comportamiento¹⁴³ permite de una manera sencilla establecer la repercusión general de los diversos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en un sujeto, y establecer comparaciones. Al aplicarla a los sujetos de nuestro estudio se encontró, como era lógico en función de los factores de exclusión, que la mayoría de los sujetos (40 de los 44) presentaron riesgo de enfermedad coronaria a los 10 años entre bajo y moderado, con sólo dos pacientes en el grupo de HTAM con riesgo alto. La distribución del riesgo en ambos grupos de hipertensos fue similar; algo diferente fue la distribución en el grupo de normotensos, con un mayor

número de sujetos con riesgo bajo o ligero, como era esperable. Aunque el pequeño número de pacientes en cada nivel de riesgo no permitió establecer diferencias estadísticas entre ellos, parece lógico pensar que las diferencias de riesgo en cada grupo fueron pequeñas, y que fueron los distintos valores de PA y la edad los que determinaron fundamentalmente el riesgo en los componentes de cada grupo; y por tanto, poca incidencia tuvo el riesgo cardiovascular global sobre la diferente respuesta vasodilatadora entre los grupos.

6.3. Determinaciones de PA obtenidas en la MAPA

6.3.1. Prevalencia de la HTABB

Tras la realización de la MAPA, 14 pacientes fueron adscritos al grupo de HTABB y 15 al grupo de HTAM. Es decir, casi la mitad (48 %) de los HTA ligeros o moderados incluidos en el estudio fueron pacientes con HTABB. La prevalencia de la HTABB se sitúa entre el 20 y el 40 % pero varía ampliamente en función de la definición de HTABB utilizada y la población estudiada. Pickering⁵⁶ encuentra una prevalencia del 21 % de los hipertensos leves utilizando como criterio de HTABB una cifra de presión arterial media diurna superior a 134/90 mmHg. Verdecchia²⁹ observa una prevalencia del 19,2 % utilizando como definición una presión arterial media diurna mayor a 131/86 mmHg en mujeres y 136/87 mmHg en varones; en su estudio se incluyen sujetos con HTA moderada y severa donde la HTABB es menos frecuente. Pierdomenico¹⁶⁹ encuentra una prevalencia del 21 % en los pacientes con diagnóstico reciente de HTA. En nuestro medio, Hernández del Rey⁶⁶ obtiene una prevalencia superior (46 % de los pacientes con HTA leve) utilizando la misma definición de

HTABB que Pickering; y Abásolo⁶⁷ del 49,3 % de los pacientes con diagnóstico reciente de HTA ligera al aplicar los criterios de Verdecchia. En un trabajo desarrollado con pacientes de nuestro mismo entorno (Área Sanitaria 5 de Madrid) Martínez⁶⁸ y sus colaboradores obtienen una prevalencia de HTABB del 39 % de los pacientes con HTA ligera a moderada estudiados en Atención Primaria. Utilizan la misma definición de HTABB que la de nuestro estudio, basada en el JNC VI¹¹.

Nuestra prevalencia es discretamente superior a la descrita en los estudios realizados con la población española. Quizás el hecho de que en nuestra muestra existiera un mayor número de mujeres entre los hipertensos y que éstos fueran de reciente diagnóstico, ambos factores asociados a la existencia de HTABB, justifica la mayor prevalencia obtenida en nuestra serie.

6.3.2. Variación circadiana de la PA.

La introducción de la MAPA ha permitido conocer los patrones de variación de la PA a lo largo de las 24 horas. Un reciente trabajo de Cuspidi¹⁷⁰ describe que los pacientes con diagnóstico reciente de HTA y con patrón *non-dipper* presentan una mayor prevalencia de lesiones

orgánicas (definidas como hipertrofia ventricular y engrosamiento de la íntima-media carotídea) que los *dippers*, a pesar de que ambos grupos presentaron cifras de PA clínica y de PA de 24 y de 48 horas similares.

En nuestro trabajo, el porcentaje de pacientes con patrón *non-dipper* (24 %) entre los pacientes incluidos con HTA ligera o moderada fue similar a la prevalencia de *non-dippers* descrita en la población de hipertensos¹⁷¹. Ésta se estima entre el 10 y el 30 % cuando se escoge como definición un descenso de la PA media diurna inferior al 10 %. De los siete pacientes con patrón *non-dipper*, la mayoría de ellos (6 casos), pertenecían al grupo de HTA esencial. Hasta la fecha, no nos consta ningún trabajo que haya estudiado el patrón *dipper/non-dipper* en los hipertensos de bata blanca específicamente. En nuestro trabajo, no obstante, los diferentes porcentajes de *non-dippers* en cada grupo de hipertensos no afectaron a los resultados de DMF obtenidos en el estudio ecográfico.

6.3.3. Registros de PA obtenidos mediante la MAPA

Aunque la distinción entre los pacientes con HTAM y los HTABB se basa en la PA media diurna, todas las restantes medidas recogidas mediante el estudio de MAPA (las medias nocturnas de PA, los valores

máximos y mínimos de PA sistólica y diastólica así como el porcentaje de lecturas superiores a 140/90 mmHg, las denominadas carga de PA) fueron, como era esperable, superiores en los pacientes con HTAM que en los pacientes con HTABB.

A fin de establecer las posibles diferencias existentes entre los pacientes con HTABB y los sujetos normotensos se compararon estadísticamente los registros obtenidos en ambos grupos de pacientes.

Los pacientes con HTABB presentaron valores de PASMD, PASMN, PASMAX; PADMAX, PASMIN y porcentajes de lecturas superiores a 140/90 mmHg estadísticamente superiores a los sujetos normotensos.

Ya que actualmente es reconocida la mayor utilidad del registro de MAPA para definir el verdadero riesgo cardiovascular de los pacientes hipertensos y en especial de los pacientes con HTABB³¹, estos datos nos indican que los pacientes con HTABB no son una población superponible a los sujetos normotensos, y que probablemente, estén más alejados de ellos que de los pacientes con HTAM, aunque por definición se haya establecido unos valores de PA media diurna diferentes entre ambos grupos de hipertensos.

Los resultados obtenidos en el registro MAPA de nuestros pacientes apoyan la hipótesis de que los pacientes con HTABB son al menos, un grupo intermedio entre los sujetos sanos normotensos y los pacientes con HTA establecida^{75,96}.

6.4. Mediciones obtenidas en el estudio ecográfico arterial

La utilización de la ecografía arterial como método no invasivo para el estudio de la disfunción endotelial fue introducida por Celermajer en el año 1992¹⁰⁵. Desde entonces este método basado en la dilatación mediada por flujo, ha sido desarrollado a lo largo de la última década como una técnica reproducible y no invasiva para el estudio de la disfunción endotelial^{138,172}. Por ello, se ha erigido como el método más utilizado actualmente para el estudio de la función endotelial en diversos campos de la medicina^{173,174}. Esta técnica, cuando es realizada e interpretada por radiólogos expertos, tiene un coeficiente de variabilidad entre observadores y entre los valores de vasodilatación muy pequeño^{137,172} y sus resultados se correlacionan muy bien con los tests invasivos que se realizaban anteriormente basados en la infusión de acetilcolina¹⁴⁰. También ha sido utilizada como método de screening para la enfermedad arterial coronaria¹⁷⁵, y en estudios recientes de intervención terapéutica en los pacientes con HTA, en los que se valora la mejoría de la disfunción endotelial mediante esta técnica no invasiva^{147,162,176-178}.

En nuestro trabajo, el estudio ecográfico no invasivo se realizó de acuerdo a la técnica descrita por Celermajer¹⁰⁵ con alguna modificación adicional. Celermajer colocaba el manguito del esfigomanómetro para la provocación de la respuesta hiperémica y la vasodilatación mediada por flujo en el antebrazo; en nuestro estudio se situó en el brazo, por encima del punto donde se colocaba el transductor del ecógrafo. Este método se ha utilizado en trabajos recientes y permite provocar una mayor respuesta hiperémica y por tanto una mayor vasodilatación^{138,179}, con la ventaja añadida de disminuir el cociente señal/ruido. Esta modalidad técnica es algo más compleja porque colapsa el vaso durante la insuflación del manguito, y produce al paciente una molestia discretamente mayor que la colocación del manguito en el antebrazo. Sin embargo, actualmente se considera que la colocación del manguito por encima del codo es la más idónea para los estudios a pequeña escala en pacientes seleccionados¹⁷⁹. Esta modalidad ha sido refrendada en diversos trabajos publicados en los últimos años^{146,147,173}.

6.4.1. Dilatación mediada por flujo y respuesta hiperémica

Nuestros resultados no consiguieron demostrar que existiera una diferencia estadísticamente significativa entre el diámetro arterial en situación basal en los distintos grupos, aunque se observó una tendencia a que fuera superior en ambos grupos de hipertensos. Tampoco se obtuvieron diferencias significativas en los diámetros arteriales a los 15 y 60 segundos postestímulo. Fueron los incrementos a los 15 y 60 segundos los que demostraron diferencias significativas entre los grupos. Así, los incrementos de diámetro que presentaron tanto los pacientes con HTAM como los pacientes con HTABB fueron significativamente inferiores a los de los pacientes normotensos. Como se ha detallado en capítulos anteriores el incremento de diámetro tras la desinsuflación del manguito, especialmente el incremento a los 60 segundos, momento en el que se produce la mayor dilatación arterial en respuesta a la hiperemia, es el que representa la dilatación mediada por flujo dependiente del NO, y por tanto es reflejo de la función endotelial. Podemos, por ello, afirmar que en nuestro estudio ambos grupos de pacientes hipertensos presentaron peor función endotelial al compararlos con los sujetos normotensos.

Varios trabajos previos han descrito la existencia de una correlación negativa entre el valor del diámetro arterial en situación basal y la dilatación mediada por flujo alcanzada, siendo ésta menor en los que presentan mayor diámetro arterial^{108,137,157}. Al igual que en estos trabajos, en nuestro estudio se demostró la existencia de una correlación negativa de forma global entre los diámetros de la arteria braquial en situación basal y el incremento de diámetro alcanzado a los 60 segundos postestímulo. No obstante esta correlación no se mantuvo al realizar el análisis en cada uno de los grupos por separado.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo en relación con la cuantía de la respuesta vasodilatadora mediada por flujo son superponibles a los descritos por Celermajer¹⁰⁵. Este autor encuentra que en las arterias de diámetro inferior a 6 mm de sujetos sanos, se produce un incremento de diámetro superior al 10 %. Nuestro trabajo, al situar el manguito del esfigmomanómetro en el brazo, sobre el transductor ecográfico, presenta valores de incremento algo superiores.

No ha sido establecido en estudios previos un dintel en la respuesta vasodilatadora que defina de forma cuantitativa cuándo existe disfunción endotelial. La mayoría de publicaciones previas realizan únicamente estudios comparativos frente a un grupo de sujetos sanos tomado como

control. En nuestro estudio se definió de forma arbitraria el concepto *respuesta vasodilatadora muy reducida* cuando la dilatación mediada por flujo a los 60 segundos era inferior o igual al 5 %. A pesar de que el porcentaje fue elevado en el grupo de HTABB (42,9 %), no existieron diferencias estadísticas con el grupo de HTAM y además ningún sujeto sano presentó una *respuesta vasodilatadora muy reducida*. Estos datos apoyan el hecho de que desde el punto de vista de la disfunción endotelial ambos grupos de hipertensos se comportan de una forma muy similar.

6.4.2. Valores de flujo, velocidad y área

La determinación de flujo especialmente a los 15 segundos permite calcular la respuesta hiperémica o hiperemia reactiva mediante el cálculo del incremento de flujo. Nuestros resultados no consiguieron demostrar diferencias significativas en los valores de incremento de flujo. Únicamente se obtuvieron diferencias estadísticas en el incremento de velocidad obtenido a los 60 segundos postestímulo, donde también fue superior en el grupo de sujetos sanos frente a ambos grupos con HTA. Quizás el hecho de que el flujo sea un parámetro más dinámico, y que la máxima respuesta hiperémica se alcance en cada caso en momentos diferentes, justifica que

las diferencias en los valores de flujo y sus incrementos no sean estadísticamente diferentes. Sin embargo, la vasodilatación mediada por flujo habitualmente alcanza su valor máximo a los 60 segundos tras el estímulo, por lo que sus resultados son más comparables.

Por último, quisimos determinar los valores del área de la sección de la arteria braquial por si en este parámetro también se pudieran establecer diferencias entre los grupos. Ningún trabajo previo ha utilizado esta medida en la valoración de la disfunción endotelial, y en nuestros resultados si bien los normotensos presentan cifras superiores de incremento del área, las diferencias no llegan a ser significativas.

6.5. Consecuencias y aplicación de los resultados obtenidos

La presencia de disfunción endotelial en los pacientes con HTABB similar a los sujetos con HTAM sugiere que este grupo de pacientes presenta una mayor probabilidad de desarrollar aterosclerosis y un mayor riesgo cardiovascular que los sujetos normotensos, y apoya las hipótesis establecidas en los trabajos previos que niegan su papel inocente y la equiparan a la HTAM. Asimismo, la existencia de disfunción endotelial en este grupo de pacientes explica la progresión a HTAM que presenta un importante porcentaje de pacientes a lo largo del tiempo. En el mismo sentido, dos importantes trabajos publicados recientemente han demostrado que los sujetos que presentan PA considerada como normal (120-129/80-84 mmHg) o normal-alta (130-139/85-89 mmHg) pueden progresar con frecuencia a la hipertensión en un período de 4 años¹⁸⁰ y que los pacientes con PA normal-alta presentan un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular¹⁴¹ superior al de los sujetos con PA óptima. Dado que existe una relación inversa entre las cifras de PA y la acción vascular del NO, es muy probable que en los sujetos con PA normal-alta exista disfunción endotelial que justifique el mayor riesgo cardiovascular de

estos sujetos¹⁸¹. De la misma manera podemos establecer que los pacientes con HTABB al presentar disfunción endotelial, es lógico que presenten un mayor riesgo cardiovascular, similar al de los sujetos hipertensos. Si los pacientes con HTABB, como los que presentan PA normal-alta se pueden beneficiar de mediadas terapéuticas similares a las del grupo de hipertensos establecidos es una cuestión que debe ser demostrada en próximas investigaciones. Aunque los datos más recientes orienten a que así sea.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- 1) Los pacientes con hipertensión arterial de bata blanca presentan disfunción endotelial, expresada mediante una reducción en la respuesta vasodilatadora mediada por flujo tras el estímulo mecánico producido por un manguito de presión y valorada mediante ecografía vascular.
- 2) Esta disfunción endotelial es similar a la que presentan los pacientes con HTA sostenida ligera-moderada, no tratados y sin otros factores de riesgo cardiovascular.
- 3) La hipertensión arterial de bata blanca no debe considerarse como una condición carente de riesgos, sino como una entidad con potencial suficiente para el desarrollo de daño vascular.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Keil U, Kuulasmaa K. WHO MONICA Project: risk factors. *Int J Epidemiol* 1989; 18:S46-S55.
2. Burt V, Whelton P, Roncella E, Brown C, Cutler J, Higgins M, Horan M, Labarthe D. Prevalence of hypertension in US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25:305-313.
3. Banegas JR, Villar F, Pérez C, Jiménez R, Gil E, Muñoz J, Juane R. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 65 años. *Rev San Hig Pub* 1993; 67:419-445.
4. Ministerio de Sanidad y Consumo. Liga Española para la lucha contra la hipertensión arterial. Sociedad Española de Hipertensión. Control de la hipertensión arterial en España, 1996. *Rev Esp Salud Pública* 1996; 70:139-210.
5. Kannel WB. Hypertension as a cardiovascular risk factor. Prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571-1576.
6. Brown M, Whitworth J. Hypertension in human renal disease. *J Hypertens* 1992; 10:701-712.

7. Stamler J. Blood pressure and high blood pressure: aspects of risk. *Hypertension* 1991; 18 (suppl 1):I95-I107.
8. Flack JM, Neaton J, Grimm R, Jr., Shih J, Cutler J, Ensrud K, MacMahon S. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Circulation* 1995; 92:2437-2445.
9. Martín Zurro A, Cano Pérez F. Atención primaria. Conceptos organización y práctica clínica. 4ª Edición. 1999; Vol I: 658-689.
10. OMS. Hipertensión arterial. Informe técnico n° 628. Ginebra. 1978.
11. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-2446.
12. WHO Expert Committee on Hypertension Control. Hypertension Control. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series no. 862. Geneva, Switzerland. 1999.
13. Muldoon MF, Terrell D, Buncker C, Manuck SB. Family history studies in hypertension research. Review of the literature. *Am J Hypertens* 1993; 6:76-88.
14. Kaplan N. Primary hypertension: pathogenesis. En: Kaplan N, editor. Clinical hypertension. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 23.
15. Harrap S. Hypertension: genes versus environment. *Lancet* 1994; 344:169-171.

16. Lifton R. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 1996; 272:676-680.
17. Dzau VJ, Gibbons GH, Cooke JP, Omoigui N. Vascular biology and medicine in the 1990s: scope, concepts, potentials, and perspectives. *Circulation* 1993; 87:705-719.
18. Navar L. The kidney in blood pressure regulation and development of hypertension. *Med Clin North Am* 1997; 81:1165-1197.
19. Zimmermann R. Hormonal and humoral considerations in hypertension disease. *Med Clin North Am* 1997; 81:1213-1229.
20. Fouad-Tarazi F. Hypertension hemodynamics. *Med Clin North Am* 1997; 81:1131-1145.
21. Petrie J, O'Brien E, Littler W, De Swiet M. Recommendations on blood pressure measurement. British Hypertension Society. *BMJ* 1986; 293:611-615.
22. Coca A, Sierra A. Diagnóstico del síndrome hipertensivo. Medida de la presión arterial e importancia del control de 24 horas para el tratamiento del paciente hipertenso. *Medicine (Idepsa)* 1997; 7:3215-3224.
23. Korotkoff N. On methods of studying blood pressure. St Petersburg: Bull Imperial Mil Med Acad, 1905.
24. Puras A, Divisón J. Fiabilidad de los aparatos semiautomáticos de medida de la presión arterial. *Hipertensión* 1996; 8:295-299.

25. World Hypertension League. Self-measurement of blood pressure: a statement by the World Hypertension League. *J Hypertens* 1988; 6:257-261.
26. Pickering TG, for an American Society of Hypertension and hoc panel. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1995; 9:1-11.
27. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24 hours average blood pressure. *Hypertension* 1983; 5:264-266.
28. Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert H, Bl, Blank S, Laragh JH. Blood pressure during normal daily activities, sleep and exercise. *JAMA* 1982; 247:992-996.
29. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24:793-801.
30. Zanchetti A. The role of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Am J Hypertens* 1997; 10:1069-1080.
31. Verdecchia P. Using out of office blood pressure monitoring in the management of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3:400-405.
32. Hypertension Detection and Follow-up. Cooperative Group. Variability of blood pressure and the result of screening in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *J Chron Dis* 1978; 31:661-667.

33. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81:528-536.
34. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2:397.
35. Polonia J, Santos AR, Gama GM, Barros H. Accuracy of twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring (night-day values) for the diagnosis of secondary hypertension. *J Hypertens* 1995; 13:1738-1741.
36. Myers MG. Ambulatory blood pressure monitoring: guidelines for use in clinical practice. *Can J Cardiol* 1996; 12:1271-1275.
37. Neutel JM, Smith DH, Weber MA. What are the approaches for evaluating antihypertensive treatment by 24 h ambulatory blood pressure monitoring? *Blood Press Monit* 1999; 4 (Suppl 2):S23-S28.
38. Pickering TG. Ambulatory blood pressure monitoring. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2:558-564.
39. Myers MG. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Can J Cardiol* 2001; 17:581-586.
40. Addison C, Varney S, Coats A. The use of ambulatory blood pressure monitoring in managing hypertension according to different treatment guidelines. *J Hum Hypertens* 2001; 15:535-538.

41. White W, Morganroth J. Usefulness of ambulatory monitoring of blood pressure in assessing antihypertensive therapy. *Am J Cardiol* 1989; 63:94-98.
42. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of the placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8:311-315.
43. Pickering TG. Clinical applications of ambulatory blood pressure monitoring: the white coat syndrome. *Clin Invest Med* 1991; 14:212-217.
44. Stergiou GS, Skeva II, Baibas NM, Kalkana CB, Roussias LG, Mountokalakis TD. Diagnosis of hypertension using home or ambulatory blood pressure monitoring: comparison with the conventional strategy based on repeated clinic blood pressure measurements. *J Hypertens* 2000; 18:1745-1751.
45. Porchet M, Bussien JP, Waeber B, Nussberger J, Brunner HR. Unpredictability of blood pressures recorded outside the clinic in the treated hypertensive patient. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8:332-335.
46. Setaro JF, Black HR. Refractory hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327:543-547.
47. Veglio F, Rabbia F, Riva P, Martini G, Genova GC, Milan A, Paglieri C, Carra R, Chiandussi L. Ambulatory blood pressure monitoring and clinical characteristics of the true and white-coat resistant hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23:203-211.
48. Omboni S, Parati G, Zanchetti A, Mancia G. Calculation of trough:peak ratio of antihypertensive treatment from ambulatory blood pressure: methodological aspects. *J Hypertens* 1995; 13:1105-1112.

49. Raftery E. The methodology of blood pressure recording. *Br J Clin Pharm* 1976; 6:193-199.
50. Hope S, Alun-Jones E, Sleight P. Validation of accuracy of the Medilog ABP non-invasive blood pressure monitor. *J Ambulatory Monitoring* 1988; 1:39-51.
51. Horan M, Padgett M, Kennedy H. Ambulatory blood pressure monitoring: recent advances and clinical applications. *Am Heart J* 1981; 101:844-847.
52. White WB. Blood pressure load and target organ effects in patients essential hypertension. *J Hypertens* 1991; 9 (Suppl 8):S39-S41.
53. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992; 10:875-878.
54. Coca A. Circadian rhythm and blood pressure control: physiological and pathophysiological factors. *J Hypertens* 1994; 12 (Suppl 5):S13-S21.
55. Tochikubo O, Oata T, Miyakawa E, Ishii M, Kanebo Y. Bottom value of ambulatory 24-hour systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984; 53:1304-1307.
56. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259:225-228.
57. White WB, Schulman P, McCabe EJ, Dey HM. Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac function in patients with hypertension. *JAMA* 1989; 261:873-877.

58. Staessen J, Fagard R, Lijnen P, Thijs L, van Hoof R, Amery A. Reference values for ambulatory blood pressure: a meta-analysis. *J Hypertens Suppl* 1990; 8:S57-S64.
59. O'Brien E, Murphy J, Tyndall A, Atkins N, Mee F, McCarthy G, Staessen J, Cox J, O'Malley K. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: the Allied Irish Bank Study. *J Hypertens* 1991; 9:355-360.
60. Pose-Reino A, Gonzalez-Juanatey JR, Pastor C, Mendez I, Estevez JC, Alvarez D, Valdes L, Cabezas-Cerrato J. Clinical implications of white coat hypertension. *Blood Press* 1996; 5:264-273.
61. Owens PE, Lyons SP, Rodriguez SA, O'Brien ET. Is elevation of clinic blood pressure in patients with white coat hypertension who have normal ambulatory blood pressure associated with target organ changes? *J Hum Hypertens* 1998; 12:743-748.
62. Palatini P, Dorigatti F, Roman E, Giovinazzo P, Piccolo D, De Venuto G, Mattarei M, Cozzutti E, Gregori S, Mormino P, Pessina AC. White-coat hypertension: a selection bias? Harvest Study Investigators. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. *J Hypertens* 1998; 16:977-984.
63. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Zampi I, Porcellati C. Variability between current definitions of 'normal' ambulatory blood pressure. Implications in the assessment of white coat hypertension. *Hypertension* 1992; 20:555-562.

64. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C. White coat hypertension and white coat effect. Similarities and differences. *Am J Hypertens* 1995; 8:790-798.
65. Staessen JA, O'Brien ET, Amery AK, Atkins N, Baumgart P, De Cort P, Degaute JP, Dolenc P, De Gaudemaris R, Enstrom I. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. *J Hypertens Suppl* 1994; 12:S1-12.
66. Hernández del Rey R, Armario P, Sánchez P, Castellsague J, Pont F, Cárdenas G, Pardell H. Frecuencia de hipertensión arterial de bata blanca en la HTA leve. Perfil de riesgo cardiovascular y afectación orgánica temprana. *Med Clin (Barc)* 1996; 106:690-694.
67. Abásolo R, Aizpuru F, Mar J, Ruiz de Gauna R, Domingo C. Hipertensión de bata blanca e hipertensos non-dippers en pacientes recientemente diagnosticados de hipertensión arterial ligera. *Aten Primaria* 1999; 23:332-338.
68. Martínez MA, García-Puig J, Martín JC, Guallar-Castillon P, Aguirre dC, Torre A, Armada E, Nevado A, Madero RS. Frequency and determinants of white coat hypertension in mild to moderate hypertension: a primary care-based study. Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA)-Area 5 Working Group. *Am J Hypertens* 1999; 12:251-259.
69. Kuwajima I, Suzuki Y, Fujisawa A, Kuramoto K. Is white coat hypertension innocent? Structure and function of the heart in the elderly. *Hypertension* 1993; 22:826-831.

70. Rizzo V, Cicconetti P, Bianchi A, Lorigo A, Morelli S, Vetta F, Salza MC, Marigliano V. White-coat hypertension and cardiac organ damage in elderly subjects. *J Hum Hypertens* 1996; 10:293-298.
71. Nalbantgil I, Onder R, Nalbantgil S, Yilmaz H, Boydak B. The prevalence of silent myocardial ischaemia in patients with white-coat hypertension. *J Hum Hypertens* 1998; 12:337-341.
72. Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: a 10-year follow-up study. *Circulation* 1998; 98:1892-1897.
73. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Blood Pressure Monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999; 4:333-341.
74. Verdecchia P. White-coat hypertension in adults and children. *Blood Press Monit* 1999; 4:175-179.
75. Muldoon MF, Nazzaro P, Sutton-Tyrrell K, Manuck SB. White-coat hypertension and carotid artery atherosclerosis: a matching study. *Arch Intern Med* 2000; 160:1507-1512.
76. Chrysant SG. Treatment of white coat hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2:412-417.
77. Strandberg TE, Salomaa V. White coat effect, blood pressure and mortality in men: prospective cohort study. *Eur Heart J* 2000; 21:1714-1718.

78. Muscholl MW, Hense HW, Brockel U, Doring A, Riegger GAJ, Schunkert H. Changes in left ventricular structure and function in patients with white-coat hypertension: cross sectional survey. *BMJ* 1998; 317:565-570.
79. Grandi A, Broggi R, Colombo S, Santillo R, Imperiale D, Bertolini A, Guasti L, Venco A. Left ventricular changes in isolated office hypertension: a blood pressure-matched comparison with normotension and sustained hypertension. *Arch Intern Med* 2001; 161:2677-2681.
80. Gosse P, Promax H, Durandet P, Clementy J. "White coat" hypertension. No harm for the heart. *Hypertension* 1993; 22:766-770.
81. Cavallini MC, Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Pini R, Devereux RB. Is white coat hypertension associated with arterial disease or left ventricular hypertrophy? *Hypertension* 1995; 26:413-419.
82. Julius S, Jamerson K, Gudbrandsson T, Schork N. White coat hypertension: a follow-up. *Clin Exp Hypertens A* 1992; 14:45-53.
83. Weber MA, Neutel JM, Smith DH, Graettinger W. Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation* 1994; 90:2291-2298.
84. Pierdomenico SD, Lapenna D, Guglielmi MD, Antidormi T, Schiavone C, Cuccurullo F, Mezzetti A. Target organ status and serum lipids in patients with white coat hypertension. *Hypertension* 1995; 26:801-807.

85. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. White-coat hypertension. *Lancet* 1996; 348:1444-1445.
86. Redón J, Campo C, Narciso M, Rodicio J, Pascual J, Ruilope L. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension. *Hypertension* 1998; 31:712-718.
87. Bidlingmeyer I, Burnier M, Bidlingmeyer M, Waeber B, Brunner HR. Isolated office hypertension: a prehypertensive state? *J Hypertens* 1996; 14:332.
88. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Sacchi N, Guerrieri M, Comparato E, Porcellati C. Identification of subjects with white-coat hypertension and persistently normal ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit* 1996; 1:217-222.
89. Polonia J, Santos A, Gama GM, Basto F, Bettencourt P, Martins LR. Follow-up clinic and ambulatory blood pressure in untreated white coat hypertensive patients (evaluation after 2-5 years). *Blood Press Monit* 1997; 2:289-295.
90. White WB, Daragati C, Mansoor GA, MacCabe E. The management and follow-up of patients with white coat hypertension. *Blood Press Monit* 1996; 1 (Suppl 2):S33-S36.
91. Pickering TG, Levenstin M, Walmley P. Differential effects of doxazosin on clinical and ambulatory pressure according to age, gender and presence of white coat hypertension. Results of the HALT study. *Am J Hypertens* 1994; 7:852.

92. Fitscha P, Meisner W. Antihypertensive effect of isradipine on ambulatory and casual blood pressure. *Am J Hypertens* 1993; 6:67S-69S.
93. Hoegholm A, Winberg N, Kristensen KS. The effect of antihypertensive treatment with dihydropyridine calcium antagonists on white coat hypertension. *Blood Press Monit* 1996; 1:375-380.
94. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A. White coat hypertension: not guilty when correctly defined. *Blood Press Monit* 1998; 3:147-152.
95. Martínez MA, García-Puig J. Hipertensión de bata blanca: ¿tratar o no tratar? *Med Clin (Barc)* 2000; 115:221-223.
96. Moser M. White-coat hypertension. To treat or not to treat. A clinical dilemma. *Arch Intern Med* 2001; 161:2655-2656.
97. Müller M, Griesmacher A. Markers of endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38:77-85.
98. Vane JR, Ånggård EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323:27-36.
99. Palmer RMJ, Ferridge AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature (lond)* 1987; 327:524-526.
100. Moncada S, Higgs A. The L-arginine nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329:2002-2012.



101. Kessler P, Popp R, Busse R, Schini-Kerth V. Proinflammatory mediators chronically downregulate the formation of the endothelium-derived hyperpolarizing factor in arteries via a nitric oxide/cyclic GMP-dependent mechanism. *Circulation* 1999; 99:1878-1884.
102. Freedman JE, Loscalzo J. Endothelial dysfunction and atherothrombotic occlusive disease. *Drugs* 1997; 54 (Suppl 3):41-50.
103. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
104. Gokce N, Loscalzo J. Disfunción endotelial y aterotrombosis. En: Wilson P, editor. Atlas de aterosclerosis. Factores de riesgo y tratamiento. Philadelphia: Current Medicine, 2001: 21-40.
105. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Owen IM, Sullivan ID, Lloyd JK. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-1115.
106. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39:287-324.
107. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, Matthaei S, Rett K, Haring HU. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101:1780-1784.

108. Yu HI, Sheu WH, Lai CJ, Lee WJ, Chen YT. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus subjects with peripheral artery disease. *Int J Cardiol* 2001; 78:19-25.
109. van de Ree MA, Huisman MV, de Man FH, van der Vijver JC, Meinders AE, Blauw GJ. Impaired endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes mellitus and the lack of effect of simvastatin. *Cardiovasc Res* 2001; 52:299-305.
110. Dogra G, Rich L, Stanton K, Watts GF. Endothelium-dependent and independent vasodilation studies at normoglycaemia in type I diabetes mellitus with and without microalbuminuria. *Diabetologia* 2001; 44:593-601.
111. Bae JH, Bassenge E, Kim KB, Kim YN, Kim KS, Lee HJ, Moon KC, Lee MS, Park KY, Schwemmer M. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis* 2001; 155:517-523.
112. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, Deanfield JE. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996; 334:150-154.
113. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001; 104:1905-1910.
114. Hori T, Matsubara T, Ishibashi T, Higuchi K, Ochiai S, Takemoto M, Imai S, Nakagawa I, Ozaki K, Hatada K, Mezaki T, Tsuchida K, Nasuno A, Nishio M,

- Aizawa Y. Relationship between endothelial dysfunction and nitric oxide production in young male smokers. *J Cardiol* 2001; 38:21-28.
115. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung AS, Chan LT, Sun YY, Sanderson JE, Metreweli C, Celermajer DS. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997; 96:2542-2544.
116. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997; 95:1119-1121.
117. Maiorano G, Bartolomucci F, Contursi V, Minenna FS, Di Mise R, Palasciano A, Allegrini B, Amoroso M, Kozakova M. Noninvasive detection of vascular dysfunction in alcoholic patients. *Am J Hypertens* 1999; 12:137-144.
118. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, O'Connor G, Betteridge J, Klein N, Steptoe A, Deanfield JE. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000; 102:2473-2478.
119. Lüscher TF. The endothelium. Target and promoter of hypertension? *Hypertension* 1990; 15:482-485.
120. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Jr., Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323:22-27.

121. Yoshida M, Imaizumi T, Ando S, Hirooka Y, Harada S, Takeshita A. Impaired forearm vasodilatation by acetylcholine in patients with hypertension. *Heart Vessels* 1991; 6:218-223.
122. Kiowski W, Linder L, Nuesch R, Martina B. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelial vasodilator function in primary human hypertension. *Eur Heart J* 1993; 14 Suppl C:5-9.
123. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension: evidence that the abnormality is not at the muscarinic receptor level. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1610-1616.
124. Panza JA, Garcia CE, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Cannon RO, III. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. Evidence that nitric oxide abnormality is not localized to a single signal transduction pathway. *Circulation* 1995; 91:1732-1738.
125. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1235-1241.
126. Iiyama K, Nagano M, Yo Y, Nagano N, Kamide K, Higaki J, Mikami H, Ogihara T. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography. *Am Heart J* 1996; 132:779-782.

127. Park JB, Charbonneau F, Schiffrin EL. Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:415-420.
128. Motoyama T, Kawano H, Hirai N, Tsunoda R, Moriyama Y, Miyao Y, Sakamoto T, Yoshimura M, Kugiyama K, Yasue H, Ogawa H. The relationship of left ventricular mass to endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in patients with hypertension. *Cardiology* 2001; 96:7-15.
129. Kelm M, Preik M, Hafner MP, Strauer BE. Evidence for a multifactorial process involved in the impaired flow response to nitric oxide in hypertensive patients with endothelial dysfunction. *Hypertension* 1996; 27:356-353.
130. Kohno M, Yasumari K, Mukrakawa KI, Yokokawa K, Horio T, Fukui T, Takeda T. Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension. *Am J Med* 1990; 88:614-618.
131. Sorensen S, Egeblad M, Eiskjaer H, Madsen B, Nielsen C, Sihm I, Pedersen E. Endothelin in renovascular and essential hypertension. *Blood Press* 1994; 3:364-369.
132. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000; 32:293-304.
133. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315:1046-1051.

134. Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:349-356.
135. Perticone F, Ceravolo R, Maio R, Ventura G, Zingone A, Perrotti N, Mattioli PL. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelium-dependent vasodilation in never treated hypertensive patients. *Hypertension* 1998; 31:900-905.
136. Katz SD, Krum H. Acetylcholine-mediated vasodilation in the forearm circulation of patients with heart failure: indirect evidence for the role of endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Am J Cardiol* 2001; 87:1089-1092.
137. Uehata A, Lieberman EH, Gerhard MD, Anderson TJ, Ganz P, Polak JF, Creager MA, Yeung AC. Noninvasive assessment of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery. *Vasc Med* 1997; 2:87-92.
138. Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation. *Am J Cardiol* 2001; 88:31E-34E.
139. Ebenbichler CF, Sturm W, Ganzer H, Bodner J, Mangweth B, Ritsch A, Sandhofer A, Lechleitner M, Foger B, Patsch JR. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in male body builders taking anabolic-androgenic steroids. *Atherosclerosis* 2001; 158:483-490.
140. Irace C, Ceravolo R, Notarangelo L, Crescenzo A, Ventura G, Tamburrini O, Perticone F, Gnasso A. Comparison of endothelial function evaluated by strain

- gauge plethysmography and brachial artery ultrasound. *Atherosclerosis* 2001; 158:53-59.
141. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291-1297.
142. Mayoral E, Díez A, Lapetra J, Santos JM, García F, Rodríguez-Morcillo A. Validación del sistema de monitorización ambulatoria de presión arterial modelo Spacelabs 90207. *Med Clin (Barc)* 1994; 103:326-330.
143. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15:1300-1331.
144. Etsuda H, Takase B, Uehata A, Kusano H, Hamabe A, Kuhara R, Akima T, Matsushima Y, Arakawa K, Satomura K, Kurita A, Ohsuzu F. Morning attenuation of endothelium-dependent, flow-mediated dilation in healthy young men: possible connection to morning peak of cardiac events? *Clin Cardiol* 1999; 22:417-421.
145. Clarkson P, Montgomery HE, Mullen MJ, Donald AE, Powe AJ, Bull T, Jubbs M, World M, Deanfield JE. Exercise training enhances endothelial function in young men. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1379-1385.

146. Iwatsubo H, Nagano M, Sakai T, Kumamoto K, Morita R, Higaki J, Ogihara T, Hata T. Converting enzyme inhibitor improves forearm reactive hyperemia in essential hypertension. *Hypertension* 1997; 29:286-290.
147. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Rizzoni D, Zulli R, Corbellini C, Brun C, Agabiti-Rosei E. Effect of treatment on flow-dependent vasodilation of the brachial artery in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33:575-580.
148. Arcaro G, Zenere BM, Travia D, Zenti MG, Covi G, Lechi A, Muggeo M. Non-invasive detection of early endothelial dysfunction in hypercholesterolaemic subjects. *Atherosclerosis* 1995; 114:247-254.
149. Andrawis N, Jones DS, Abemethy DR. Aging is associated with endothelial dysfunction in the human forearm vasculature. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:193-198.
150. Giordano G, Guarini P, Giordano A, Ferraro P, Supino P, Lionetti F, Vastano L, Giordano B, Vigorito C, Rengo F. Reduced endothelium-dependent peripheral vasodilation in the aged. *Cardiologia* 1995; 40:47-50.
151. Gerhard M, Roddy MA, Creager SJ, Creager MA. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension* 1996; 27:849-853.
152. Deng YB, Wang XF, Le GR, Zhang QP, Li CL, Zhang YG. Evaluation of endothelial function in hypertensive elderly patients by high-resolution ultrasonography. *Clin Cardiol* 1999; 22:705-710.

153. Márquez E, Casado JJ, Fernández A, Márquez JJ. Evolución de la hipertensión de bata blanca a hipertensión mantenida. Seguimiento durante un año mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial. *Med Clin (Barc)* 2001; 116:251-255.
154. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:471-476.
155. Chowienczyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR, Brett SE, Ritter JM. Sex differences in endothelial function in normal and hypercholesterolaemic subjects. *Lancet* 1994; 344:305-306.
156. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Ishikawa M, Kozaki K, Toba K, Sagara Y, Taketani Y, Orimo H, Ouchi Y. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995; 92:3431-3435.
157. Schroeder S, Enderle MD, Baumbach A, Ossen R, Herdeg C, Kuettner A, Karsch KR. Influence of vessel size, age and body mass index on the flow-mediated dilatation (FMD%) of the brachial artery. *Int J Cardiol* 2000; 76:219-225.
158. Kawano H, Motoyama T, Hirai N, Kugiyama K, Yasue H, Ogawa H. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine

- administration: possible role of oxidative stress. *Atherosclerosis* 2002; 161:375-380.
159. Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G, Johnson A, Cronin J, Baron AD. Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. *Circulation* 1997; 96:3287-3293.
160. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia: mechanisms, pathophysiological importance, and therapeutic interventions. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:529-537.
161. Perticone F, Ceravolo R, Maio R, Cloro C, Candigliota M, Scozzafava A, Mongiardo A, Mastroberto P, Chello M, Mattioli PL. Effects of atorvastatin and vitamin C on endothelial function of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2000; 152:511-518.
162. Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, Sumi D, Matsui-Hirai H, Thakur NK, Egashira K, Iguchi A. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001; 104:376-379.
163. Khan F, Cohen RA, Ruderman NB, Chipkin SR, Coffman JD. Vasodilator responses in the forearm skin of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Vasc Med* 1996; 1:187-193.
164. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van V, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000; 130:963-974.

165. Bagg W, Whalley GA, Sathu A, Gamble G, Sharpe N, Braatvedt GD. The effect of acute hyperglycaemia on brachial artery flow mediated dilatation in normal volunteers. *Aust N Z J Med* 2000; 30:344-350.
166. Tooke JE, Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 2000; 247:425-431.
167. Cupisti A, Rossi M, Placidi S, Fabbri A, Morelli E, Vagheggini G, Meola M, Barsotti G. Responses of the skin microcirculation to acetylcholine in patients with essential hypertension and in normotensive patients with chronic renal failure. *Nephron* 2000; 85:114-119.
168. Meeking DR, Cummings MH, Thorne S, Donald A, Clarkson P, Crook JR, Watts GF, Shaw KM. Endothelial dysfunction in Type 2 diabetic subjects with and without microalbuminuria. *Diabet Med* 1999; 16:841-847.
169. Pierdomenico SD, Mezzetti A, Lapenna D, Guglielmi MD, Mancini M, Salvatore L, Antidormi T, Costantini F, Cuccurullo F. "White-coat" hypertension in patients with newly diagnosed hypertension: evaluation of prevalence by ambulatory monitoring and impact on cost of health care. *Eur Heart J* 1995; 16:692-697.
170. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, Michev I, Salerno M, Magrini F, Zanchetti A. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19:1539-1545.

171. White WB, Mansoor GA, Tendler BE, Anwar YA. Nocturnal blood pressure epidemiology, determinants, and effects of antihypertensive therapy. *Blood Press Monit* 1998; 3:43-51.
172. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, Deanfield JE. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74:247-253.
173. Berger R, Stanek B, Hulsmann M, Frey B, Heher S, Pacher R, Neunteufl T. Effects of endothelin a receptor blockade on endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001; 103:981-986.
174. Lima D, Sato E, Lima V, Miranda F, Hatta F. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29:292-297.
175. Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Pfohl M, Herdeg C, Oberhoff M, Haering HU, Karsch KR. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 1999; 138:731-739.
176. Ghiadoni L, Huang Y, Magagna A, Buralli S, Taddei S, Salvetti A. Effect of acute blood pressure reduction on endothelial function in the brachial artery of patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:547-551.

177. Hamabe A, Takase B, Uehata A, Kurita A, Ohsuzu F, Tamai S. Impaired endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery in variant angina pectoris and the effect of intravenous administration of vitamin C. *Am J Cardiol* 2001; 87:1154-1159.
178. Avogaro A, Miola M, Favaro A, Gottardo L, Pacini G, Manzato E, Zambon S, Sacerdoti D, de Kreutzenberg S, Piliego T, Tiengo A, Del Prato S. Gemfibrozil improves insulin sensitivity and flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2001; 31:603-609.
179. Mannion TC, Vita JA, Keaney JF, Jr., Benjamin EJ, Hunter L, Polak JF. Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the effect of cuff position on level of discomfort and vasomotor responses. *Vasc Med* 1998; 3:263-267.
180. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358:1682-1686.
181. Panza JA. Hig-normal blood pressure more high than normal. *N Engl J Med* 2001; 345:1337-1339.

ANEXOS

9. ANEXO 1: ABREVIATURAS

AMPA: automedición domiciliaria de la presión arterial.

DMF: dilatación mediada por flujo.

GC: gasto cardiaco.

cGMP: 3',5'-guanosina monofosfato cíclico.

HTA: hipertensión arterial.

HTABB: hipertensión arterial de bata blanca.

HTAM: hipertensión arterial mantenida.

ICAM-1: molécula-1 de adhesión intercelular

IMC: índice de masa corporal.

JNC VI: Sexto Informe del Comité Nacional Conjunto para la, Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial

MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.

MCP-1: proteína-1 quimiotáctica sobre los monocitos

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PA: presión arterial.

PAD: presión arterial diastólica.

PAM: presión arterial media.

PAS: presión arterial sistólica.

PADMD: presión arterial diastólica media diurna.

PASMD: presión arterial sistólica media diurna.

PADMAX: presión arterial diastólica máxima.

PASMAX: presión arterial sistólica máxima.

PADMIN: presión arterial diastólica mínima.

PASMIN: presión arterial sistólica mínima.

RV: resistencia vascular periférica.

SIH: Sociedad Internacional de Hipertensión.

VCAM-1: molécula-1 de adhesión de células vasculares

10. ANEXO 2: INFORMACIÓN PARTICIPANTES

HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PARTICIPANTES.

Se considera hipertensos de bata blanca a las personas que tienen elevada la tensión arterial cuando se mide en el hospital o en las consultas y normal en su domicilio. Es bien conocido que la hipertensión arterial es un factor de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares. Desconocemos actualmente la repercusión que tiene sobre nuestro organismo presentar hipertensión de bata blanca. Usted ha sido recientemente diagnosticado de hipertensión arterial esencial ligera o moderada. Le proponemos participar de forma voluntaria en una investigación clínica. Pretendemos evaluar si existen diferencias entre los enfermos con hipertensión de bata blanca y aquellos con hipertensión arterial mantenida.

Una forma de demostrar el inicio de lesiones vasculares consiste en medir por ecografía la respuesta de las arterias del brazo a una breve oclusión. Nuestro objetivo es demostrar que en los sujetos con hipertensión de bata blanca esta respuesta también está alterada.

Está prevista la participación de cien pacientes con hipertensión arterial ligera o moderada. En un período de entre diez y quince días después de su consentimiento se realizará una Monitorización Ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas. Se instalará el monitor y el manguito a las 9:00 horas. Se registrará la presión arterial cada 20 minutos durante el día y cada cuarenta minutos por la noche. Acudirá para su retirada a las 10:00 horas del día siguiente, informándole de su resultado.

Entre 24 a 72 horas después de concluido este registro se le realizará el estudio mediante ecografía. Consiste en medir por ecografía el tamaño y la velocidad del paso de la sangre antes y un minuto después de tener el manguito del aparato de medición de la presión arterial elevado a 300 mm Hg durante cuatro minutos. La ecografía no produce ningún riesgo o molestia, y no se ha descrito dolor o efectos secundarios por la compresión, aunque en alguna ocasión se puede notar alguna molestia leve o acorchamiento en los dedos.

El total de visitas será de tres. No precisa extracciones de sangre, orina u otras exploraciones distintas a las que ya se le han realizado para el diagnóstico de hipertensión.

Debe conocer que su participación es libre y voluntaria, que si decide no participar o retirarse del estudio en cualquier momento, no va a suponerle ningún perjuicio. De igual forma se le asegura que aunque se dé publicidad final a los resultados, siempre se preservará su identidad y la confidencialidad de sus datos.

11. ANEXO 3. FIRMA CONSENTIMIENTO

DECLARACIÓN Y FIRMA DEL PACIENTE.

Yo,

(nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio, que han sido contestadas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado del estudio con

(nombre y apellidos)

Entiendo el propósito del estudio, los posibles riesgos y beneficios de participar en el mismo.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por la firma de este formulario de consentimientos no renuncio a ninguno de mis derechos legales.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FIRMA DEL PACIENTE

Nombre y apellidos

FECHA

FIRMA DEL INVESTIGADOR

Nombre y apellidos

FECHA